Benjamin Gilbert
Lúcio Ferreira Alves
Rita de Fátima Favoreto

MONOGRAFIAS DE PLANTAS MEDICINAIS BRASILEIRAS E ACLIMATADAS

VOLUME II

MONOGRAFIAS
DE PLANTAS MEDICINAIS
BRASILEIRAS E ACLIMATADAS

VOLUME II

Benjamin Gilbert
Lúcio Ferreira Alves
Rita de Fátima Favoreto

MONOGRAFIAS DE PLANTAS MEDICINAIS BRASILEIRAS E ACLIMATADAS

VOLUME II

Catalogação na fonte Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

G464m Gilbert, Benjamin.
Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II / Benjamin Gilbert, Lúcio Ferreira Alves e Rita de Fátima Favoreto. - Rio de Janeiro: Abifisa / Editora Fiocruz, 2022.
291p.: il.

ISBN Abifisa: 978-85-99088-03-6
ISBN Editora Fiocruz: 978-65-5708-143-3
Inclui Bibliografia.

l. Plantas Medicinais. 2. Preparações Farmacêuticas. 3. Botânica. 4. Química. 5. Farmacologia. 6. Brasil. I. Alves, Lúcio Ferreira. II. Favoreto, Rita de Fátima. III. Título.

CDD-23.ed. - 615.3210981

Glauce de Oliveira Pereira – Bibliotecária CRB 7/5642

Assessoria aos autores e estruturação dos originais:
Preciosa de Jesus Meireles de Oliveira

Revisão:
Jorge Moutinho Lima

Normalização: ***Clarissa Bravo***

Capa, projeto gráfico e editoração
Hay Graphiks • Henrique Dietmar Töws

Produção editorial: ***Phelipe Gasiglia***

Fotografias utilizadas nesta obra foram extraídas do livro: ***Plantas Medicinais no Brasil***, de Harri Lorenzi e F. J. Abreu Matos, sob autorização. Proibida a reprodução sem a autorização do Jardim Botânico Plantarum – www.plantarum.org.br

Av. Visconde de Guarapuava, 2764, 19º Andar, Sala 1906
80010-100 • Curitiba - PR
Tel.:(41) 3254-3040
abifisa@abifisa.org.br • www.abifisa.org.br

EDITORA FIOCRUZ
Av. Brasil, 4036, térreo, sala 112
Manguinhos
21040-361 • Rio de Janeiro, RJ
Tels.: (21) 3882-9039 / 3882-9041
Telefax: (21) 3882-9006
e-mail: editora@fiocruz.br
http://www.fiocruz.br

Autores

Benjamin Gilbert

Pós-doutor pela Wayne State University (1958), doutor em Química Orgânica pela Universidade de Bristol (1954), graduado em Química Orgânica pela Universidade de Bristol (1950), consultor do Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde/Farmanguinhos/Fiocruz, atuando principalmente na área de plantas medicinais, com ênfase em produtos naturais e ao combate de doenças endêmicas.

Lúcio Ferreira Alves

Doutor em História da Ciência das Técnicas e Epistemologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2010), mestre em Filosofia (2002) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro e História das Ciências e das Técnicas e Epistemologia (2005) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2005), graduado em Farmácia pela Universidade Federal Fluminense (1975). Atua principalmente nas seguintes áreas: plantas medicinais, fitoterapia, história da ciência, filosofia da ciência.

Rita de Fátima Favoreto

Especialista em Biociências Aplicadas à Farmácia (1996), colaboradora na Fundação Oswaldo Cruz, atuando principalmente na área de Química de Produtos Naturais, com ênfase em Plantas Medicinais.

Sumário

Prefácio

Este segundo volume das ***Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas*** representa um grande esforço e dedicação dos seus autores, o professor dr. Benjamin Gilbert, o dr. Lúcio Ferreira Alves e a pesquisadora Rita de Fátima Favoreto, todos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro. O professor Gilbert dispensa apresentação e merece todo o nosso reconhecimento. Sua carreira no Brasil data de 1958. Colocou seus conhecimentos e experiência na área da química, com ênfase em química de produtos naturais, atuando nos seguintes temas: padronização química de plantas medicinais, implantação da fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) e produção de monografias sobre plantas medicinais. Fez parte de grupos de peritos da Organização Mundial da Saúde (OMS) para redação de livros de monografias de plantas medicinais e de guias de boas práticas de produção agrícola e de controle de qualidade, além de monografias sobre *environmental health criteria*. Participou do Comitê de Biologia e Controle de Vetores da Organização Pan-Americana da Saúde durante alguns anos e do Conselho Diretor da Organização para o Desenvolvimento de Química. Parece e é uma grande contribuição a favor da saúde no Brasil. No entanto, na verdade, isso é o que ele mesmo, na sua modéstia, informa no seu Currículo Lattes. Com certeza há muito mais, e não podemos deixar de enfatizar sua contribuição para a formação de recursos humanos para pesquisa, sua disponibilidade para ajudar na solução de um problema de pesquisa e seus contatos importantes que constam da conhecida agenda, aparentemente minúscula, de caráter internacional!

Os coautores deste volume de monografias, Lúcio Alves e Rita Favoreto, também da Fiocruz, são colaboradores do professor Gilbert nas pesquisas sobre plantas medicinais. Lúcio, com um perfil particular, combinando conhecimentos farmacêuticos, com ênfase em farmacognosia, experiência em ecologia de insetos, mestrado em filosofia, mestrado em ciências, engenharia de sistema e computação, história das ciências e das técnicas epistemológicas e, finalmente, mas não menos importante, doutorado também nesta área, com tese intitulada *Plantas Medicinais e Fitoquímica no Brasil: uma visão histórica*. Em 12 capítulos, a tese aborda desde o pau-brasil, passando pelos relatos sobre os viajantes e naturalistas que visitaram nosso país, do século XVI até o século XIX, e podem ser considerados precursores da ciência no Brasil, principalmente em química e farmácia. Outros temas como a nossa biodiversidade, o desenvolvi-

mento da ciência no Brasil, a pesquisa em fitoquímica no país e a pesquisa de plantas medicinais no Brasil até 2010, todos amparados em dados fidedignos, tornam essa tese uma verdadeira enciclopédia, não podendo faltar na biblioteca dos pesquisadores que atuam nas áreas relacionadas.

Rita Favoreto, como pesquisadora colaboradora atuante na área, tem seu papel indispensável na equipe.

Deve-se ressaltar que plantas constituem matérias-primas importantes na produção de medicamentos, seja na forma de fitoterápicos, seja como fitofármacos (fármacos de origem vegetal = produtos naturais = substâncias químicas). As monografias das matérias-primas dos fitoterápicos, que são as plantas medicinais, devem constar da farmacopeia oficial de cada país. Entretanto, nas seis edições da ***Farmacopeia Brasileira*** está incluído um número reduzido de espécies vegetais quando se consideram a riqueza da nossa biodiversidade vegetal e o seu amplo uso tradicional/popular.

Em diversos países, estão sendo publicadas monografias de plantas medicinais para suprir ou complementar informações valiosas para a elaboração de monografias farmacopeicas oficiais. Podemos citar as monografias do American Botanical Council (ABC), criado nos EUA, em 1988, por Mark Blumenthal, e também conhecido como Herbal Medicine Institute. A OMS publica uma série de monografias ***(WHO Monographs on Selected Medicinal Plants)*** que se encontra no volume 4, sendo estas disponibilizadas aos países-membros. Chamamos aqui a atenção para o fato de que não se trata de monografias farmacopeicas, mas sim informações de dados científicos abrangentes para atender autoridades regulatórias, médicos, farmacêuticos, industriais, pesquisadores e o público em geral. A European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP/1999) começou na Alemanha, em 1978, com o estabelecimento da Comissão E – um comitê formado por médicos, farmacólogos, farmacêuticos, toxicologistas e profissionais da indústria farmacêutica –, encarregada de escrever o ***Guia Terapêutico de Ervas Medicinais.***

No Brasil, duas publicações de monografias organizadas pela Fiocruz e patrocinadas pela Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (**Abifisa**) representam uma contribuição significativa para preencher a grande lacuna na área. Como as demais, a presente coletânea de monografias apresenta informações abrangentes e atualizadas sobre pesquisas científicas, compreendendo análises químicas das drogas vegetais, estudos farmaco-

lógicos, toxicológicos e ensaios clínicos, quando realizados. Um aspecto particular deste volume é a inclusão de relatos de pesquisas com variedades de algumas espécies vegetais cujos resultados, algumas vezes, justificam a variação dos efeitos de alguns fitoterápicos.

No que se refere à fitoterapia, em países altamente industrializados, como Alemanha, França, Estados Unidos, Canadá e Japão, a produção e o uso de fitoterápicos constituem uma ciência, diferentemente das formas artesanais que predominam nos países em desenvolvimento. De fato, a prática ainda é amplamente empírica, em vários países, predominando, muitas vezes, conhecimentos tradicionais não validados cientificamente.

A *Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos,* promulgada em 2006 pelo decreto n. 5.813, e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) definiram diretrizes para o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Aprovado em 9 de dezembro de 2008, por meio da portaria interministerial n. 2.960, este foi formulado em consonância com as recomendações da OMS, com linhas de ação abrangendo da cadeia produtiva de plantas medicinais aos fitoterápicos. Essas políticas propiciaram parcerias entre programas de diferentes ministérios e órgãos públicos e a associação às bases científicas dos conhecimentos necessários à transformação de uma planta medicinal em um fitoterápico, levando a um significativo desenvolvimento do setor e melhoria na Atenção Primária à Saúde (APS) da população.

Em 2009, outra importante medida foi tomada com a definição da *Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (ReniSUS)*, com 71 espécies vegetais. Em 28 de março de 2012, o Ministério da Saúde publicou a portaria MS/GM n. 533, que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – a Rename/2012, que inclui 12 fitoterápicos no âmbito do SUS (ver: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf>; acesso em: 22 ago. 2022).

Em 2011 foi aprovada, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a resolução de diretoria colegiada (**RDC) n. 60/2011**, e publicado no *Diário Oficial* em 11 de novembro o ***Formulário Nacional de Fitoterápicos*** que integra a 5ª edição da ***Farmacopeia Brasileira.*** Na prática, este formulário complementa normas de manipulação oficializando as formulações que deverão ser manipuladas de forma padronizada, definindo parâmetros para a fabricação dos medicamentos que

refletiriam na qualidade exigida dos produtos. As formulações relacionadas no *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira*, 1a edição, são reconhecidas como farmacopeicas, podendo ser manipuladas de modo a estabelecer um estoque mínimo em farmácias de manipulação dos serviços de fitoterapia. Na publicação, estão descritas 83 monografias para diferentes formulações farmacêuticas contendo drogas vegetais.

Em 2016, foi aprovado pela RDC n. 84, de 17 de junho, publicada pela Anvisa, o *Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira*, 1ª edição, que integra a 6ª edição da *Farmacopeia Brasileira* e cujo objetivo é contribuir para o resgate dos conhecimentos tradicionais, incorporando a eles os conhecimentos científicos que contribuirão para a validação do uso das plantas medicinais e para o desenvolvimento de produtos com garantia de qualidade e segurança.

O impacto dessas ações na fitoterapia do SUS pode ser deduzido a partir do registro de que as 2.160 unidades básicas de saúde disponibilizaram, em 2018, 3.078.840 unidades de fitoterápicos, incluindo plantas *in natura* e drogas vegetais, enquanto em 2012 esse número foi 1.300.597. Em 2017, foram registrados 66.445 atendimentos de fitoterapia em 1.794 estabelecimentos da Atenção Básica, distribuídos em 1.145 municípios, segundo dados do Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (Sisab) (ver: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de--plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnpmf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no--sus>; acesso em: 22 ago. 2022).

A ***Farmacopeia Brasileira*** é o código oficial farmacêutico do país e estabelece os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e produtos para a saúde. Sua inserção na Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, definindo os critérios de qualidade dos medicamentos, industrializados ou manipulados, por meio de normas e monografias, é de reconhecida importância para a saúde da população. Atualmente, sob a gestão da Anvisa, a Comissão da Farmacopeia Brasileira é composta pelo Conselho Deliberativo; pela Coordenação Técnico-Científica da Comissão da Farmacopeia Brasileira; pela Coordenação Executiva da Comissão da Farmacopeia Brasileira e pelos comitês técnicos temáticos. A diversidade das competências dos membros dessas comissões constitui suporte seguro às decisões, garantindo o conteúdo das diversas edições – uma destas, que merece destaque, voltada à inclusão das monografias farmacopeicas de drogas vegetais.

Dados do SUS constituem uma significativa evidência da contribuição das plantas medicinais para o acesso seguro e racional aos fitoterápicos na atenção à saúde da população. Segundo a Anvisa – Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP)/Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) –, até junho de 2016 havia 353 fitoterápicos válidos, produzidos por 77 empresas, com base em 98 espécies vegetais, das quais 35% eram nativas, naturalizadas ou exóticas cultivadas e 28% nativas. Sem dúvida, esse panorama deixa claro o potencial dessa área para a contribuição da indústria nacional na ampliação das opções terapêuticas da população, associada ao desenvolvimento sustentável.

O presente volume das ***Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas*** contém monografias completas de 11 plantas medicinais amplamente empregadas no país, sendo apenas duas exóticas. Nenhuma dessas espécies possui monografia farmacopeica nas seis edições já publicadas da Farmacopeia Brasileira; portanto, é significativa a contribuição desta obra para o desenvolvimento de fitoterápicos, importantes para a Atenção Primária à Saúde, principalmente quando se considera que 82% da população brasileira utiliza produtos à base de plantas medicinais. A Organização Mundial da Saúde, por meio de vários comunicados e resoluções, recomenda a valorização das plantas medicinais no âmbito sanitário, e a elaboração de monografias é uma etapa importante nesta direção (ver: <http://./anvisa-10-anos-pnpmf.pdf>; acesso em: 22 ago. 2022).

Alaíde Braga de Oliveira
Professora emérita - Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte (MG)
Professora visitante Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) - Universidade Federal do Oeste do Pará (Ufopa), Santarém (PA)

Apresentação

Estima-se que o Brasil possua aproximadamente uma quinta parte da flora mundial e que o uso medicinal de muitas espécies data de séculos antes da vinda dos portugueses, em 1500. A existência de seis principais biomas, a Amazônia, o Cerrado, a Mata Atlântica, a Caatinga, o Pantanal e as Pradarias do Extremo Sul, variáveis em clima e elevação, resulta na imensa diversidade observada. Cada espécie varia geneticamente e pode expressar, em condições de estresse, substâncias necessárias à sua sobrevivência, principalmente na defesa contra predadores e doenças. Essas defesas químicas das plantas podem agir farmacologicamente em animais, inclusive no ser humano, em prol da saúde. O uso empírico tradicional tem, assim, uma base científica. No entanto, é fundamental que a análise química do material usado em ensaios farmacológicos e clínicos seja definida, pois uma variedade química da planta pode ter uma ação distinta de outra variedade. Por essa razão, procurou-se identificar os componentes químicos que exercem as atividades farmacológicas observadas. Outra complexidade, que vem sendo esclarecida com algumas plantas medicinais, decorre do fato de que a defesa da planta abrange não somente uma ação direta sobre um microrganismo patogênico, mas também, e frequentemente, a sinergia de outras substâncias presentes que promovem transporte do ativo ao sítio de ação, que bloqueiam processos de desintoxicação e previnem ou anulam a resistência multidroga. Assim, embora muitas vezes seja possível apontar os princípios ativos principais, é difícil fornecer uma explicação completa da ação medicinal; comumente, o extrato bruto da planta é mais ativo do que as substâncias ativas isoladas em termos da concentração destas. Por essa razão, a atividade *in vivo* em animais de laboratório, especialmente em ensaios clínicos, é muito importante.

A relativa carência de divulgação, em âmbito internacional, da flora medicinal sul-americana tem conduzido à crença de que a fitoterapia, para ser eficaz e segura, dependa do uso de plantas de outros continentes, particularmente europeias e asiáticas, das quais há coleções de monografias. De fato, uma abundância de publicações científicas e teses sobre a flora medicinal brasileira existe, e a finalidade desta série de monografias é tornar tais informações acessíveis. Como no volume anterior, publicado em 2005, houve a inclusão neste volume de duas espécies de origem exótica, sendo uma delas a *Ocimum gratissimum*, radicada no Brasil há longo tempo, e outra a *Passiflora incarnata*, que está disponível no comércio, registrada na Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). No caso da *Passiflora*, outras espécies nativas do mesmo gênero se aplicam com o mesmo fim medicinal com o mesmo nome popular, justificando uma comparação entre a espécie exótica e as nativas. O estilo de apresentação dessas monografias se aproxima daquele da Organização Mundial da Saúde (OMS), com informações sobre nomenclatura botânica, química e análise dirigida ao controle de qualidade. Logo em seguida são apresentados os setores sobre uso popular, farmacologia *in vitro* e *in vivo*, uso clínico, toxicologia, apresentação farmacêutica, efeitos adversos, precauções, posologia e referências bibliográficas.

Agradecimentos ao Dr. Harri Lorenzi, do Instituto Plantarum de Estudos da Flora, pela autorização de uso das fotografias das plantas medicinais retiradas dos livros *Plantas Medicinais no Brasil*, 2ª edição, 2008, e *Árvores Brasileiras*, séries 1992 a 2016, nesta publicação.

Agradecimentos também a Gislaine Gutierrez, presidente do Conselho Diretivo da Abifisa, e Nilice Maria Gabardo, executiva da Abifisa, as quais foram fundamentais para a publicação do livro.

Finalmente, os autores agradecem à professora Preciosa de Jesus Meireles de Oliveira, assessora de gestão do Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde (CIBS) do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz) pelo apoio, dedicação incansável e seu trabalho extraordinário na estruturação da obra, tendo sido seu papel essencial para a concretização deste projeto.

Dr. Benjamin Gilbert
Consultor do Centro de Inovação em Biodiversidade
e Saúde Farmanguinhos, Fiocruz

Acmella oleracea (L.) R.K. Jansen - **Jambu**
Asteraceae

Acmella oleracea
(L.) R.K. Jansen

Palavras-chave: *Acmella oleracea*; *Spilanthes acmella*; jambu; anestésico; analgésico; anti-inflamatório.
Keywords: *Acmella oleracea*; *Spilanthes acmella*; jambu; anesthetic; analgesic; antiinflamatory.

Parte utilizada
Folha fresca, capítulo floral e caule.

Sinonímia
Spilanthes oleracea L., *Cotula pyretharia* L., *Pyrethrum spilanthus* Medik., *Spilanthes acmella* var *oleracea* (L.) C.B. Clark ex Hook. F., *Spilanthes fusca* Mart. (Lorenzi & Matos, 2002, 2008), *Bidens fervida* Lam, *Bidens fusca* Lam, *Isocarpa pyrethraria* (L.) Cass., *Spilanthes radicans* Schrad. ex D.C., *Spilanthes oleracea* var *fusca* (Lam.) D.C. (Hind & Biggs, 2003).

Nomes comuns
A espécie é popularmente conhecida como jambu, agrião-do-pará, abecedária, agrião--bravo, agrião-do-brasil, agrião-do-norte, botão-de-ouro, erva-maluca, jabuaçu, nhambu.

Variedades e espécies botânicas correlatas
A variedade *uliginosa* (Sw.) Baker de *Acmella oleracea* (*Spilanthes acmella*) também é utilizada na medicina popular contra dor de dente e ferimentos na boca, tendo a mesma ação anestésica devido ao constituinte químico espilantol. Contém até 0,7% de óleo essencial que é responsável pelo cheiro característico da planta.
Spilanthes calva (D.C) R.K. Jansen encontra-se distribuída por toda a península da Índia e apresenta as mesmas propriedades terapêuticas que *Acmella oleracea*, provavelmente também devido à presença de espilantol. *Spilanthes ciliata* Kunth é descrita por Vulpi e colaboradores (2007) como jambu, e a composição do óleo essencial é semelhante, mas com um conteúdo maior de espilantol nas inflorescências.

História taxonômica
Acmella oleracea (*Spilanthes acmella*) L., comumente conhecida na Índia como *Akarkara* ou *planta-da-dor-de-dente*, é uma erva medicinal importante da família Asteraceae (Heliantheae), que ocorre nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. Augustine Henry, baseado em suas coleções de Formosa (Taiwan), foi o primeiro em 1896 a documentar a espécie sob o nome de *Acmella paniculata* (Wall, ex D.C.)

R.K. Janssen. Subsequentemente, Hayata (em 1904) e Kitamura (em 1941), em seus estudos sobre o Compositae taiwanês, descreveram-na como *Spilanthes acmella* (L.) Murray. Esta nomenclatura persistiu apesar de trabalhos subsequentes terem sugerido outras designações (Koster & Philipson, 1950). No entanto, o gênero havia sido dividido em duas seções por De Candolle em 1836, *Spilanthes* e *Acmella* Rich (Moore, 1907). Estudos morfológicos e cromossômicos (Jansen, 1981) confirmaram essa divisão alocando ao gênero *Acmella* aproximadamente trinta espécies e ao *Spilanthes* seis espécies distribuídas pelo mundo (Bringel Jr., 2007). Baseado em análise cladística dos caracteres morfológicos e etológicos, Jansen (1981, 1985) restaurou a espécie ao gênero *Acmella*.

Distribuição geográfica

Acmella oleracea é uma espécie encontrada em regiões tropicais próximas à linha do Equador na África, na Ásia e na América do Sul (Lewis *et al.*, 1988). A ausência de grandes populações selvagens indica que essa planta não é nativa do Brasil, sendo encontrada apenas em residências e adjacências em forma domesticada.

Descrição botânica

Características macroscópicas

Acmella oleracea é uma planta herbácea anual, perene, de 30-40cm de altura, semiereta, ou rasteira, com caule cilíndrico, carnoso e de ramos decumbentes, geralmente sem raízes nos nós. A raiz principal é pivotante, com abundantes ramificações laterais (Lorenzi & Matos, 2008).
As folhas são opostas, membranáceas, pecioladas.

Características microscópicas

Os pecíolos, com 30-60mm de comprimento, são achatados, com sulcos sobre a superfície, ligeiramente alados e pouco pilosos. O limbo é geralmente oval, com 53-106mm de comprimento e 40-79mm de largura, apresenta base truncada, tem pelos esparsos sobre ambas as superfícies e glândulas pilóricas.
As inflorescências são isoladas, com capítulos globosos axilares e terminais de 10,5-23,5mm de altura e 11-17mm de diâmetro. Os pedúnculos de 3,5-12,5mm de comprimento são abracteolados e ocos, de glabros a esparsamente pilosos com pelos aglandulados. As flores são pequenas, hermafroditas e numerosas (400 a 620), amareladas, com áreas púrpuras distintas na pálea do cálice, visíveis em capítulos imaturos (Hind & Biggs, 2003).

Cultivo, propagação e armazenamento

Acmella oleracea se multiplica tanto por sementes como por hastes enraizadas (Revilla, 2001). A micropropagação é descrita por diversos autores (Malosso, 2008; Pandey & Agrawal, 2009; Yadav & Singh, 2010; Sharma & Shahzad, 2013).

Silva e colaboradores (2005) mostraram que, em casa de vegetação, as mudas de jambu apresentam rápido crescimento e são aptas para o transplante 32 dias após a semeadura. A partir de 39 dias após a semeadura, as plantas ingressam na fase reprodutiva. Na colheita, os ramos são amarrados na forma de maços de 200 a 300g cada um, estes colocados em lugares frescos e arejados, e borrifados periodicamente com pequenas quantidades de água para evitar que as folhas murchem. Nesse estado fresco, o tempo indicado para o armazenamento é de 24 horas; quando desidratado, ele pode ser guardado até meses (Revilla, 2001).

Propriedades organolépticas

As folhas têm um sabor acre e pungente, propriedade aproveitada na culinária, em condimentos (Cardoso & Garcia, 1997).

Constituintes químicos principais

As listas de substâncias isoladas de *Acmella oleracea* (*Spilanthes acmella*) constam de várias revisões (Dubey *et al*., 2013; Paulraj, Govindarajan & Palpu, 2013; Prachayasittikul *et al*., 2013; Tiwari *et al*., 2011). O principal constituinte é espilantol, o qual apresenta propriedades como: analgésico, neuroprotetor, antioxidante, antimutâgenico, anticâncer, larvicida, inseticida, anti-inflamatório, citotóxico, antimicrobiano (Franca *et al*., 2016).

Óleo essencial

Mono- e sesquiterpenoides e hidrocarbonetos alifáticos

Entre os vinte constituintes identificados no óleo essencial por arraste a vapor dos capítulos florais, vários autores identificaram limoneno (23,6%), beta-pineno (17,3%), mirceno (um agente ansiolítico e sedativo conhecido, 9,5 a 17,1%), beta-cariofileno (20,8 a 48%) e o seu óxido (10%), (*Z*)-beta-ocimeno (14,0%), germacreno D (10,8%), como mono- e sesquiterpenoides majoritários (Baruah & Leclercq, 1993; Borges *et al*., 2012; Benelli *et al*., 2019). Um total de 71 constituintes voláteis, incluindo alguns hidrocarbonetos lineares, é listado por estes últimos autores. Não houve grande diferença entre inflorescências e folhas. Adubação não influenciava significativamente essa composição (Borges *et al*., 2012).

Fitoesteróis e triterpenos

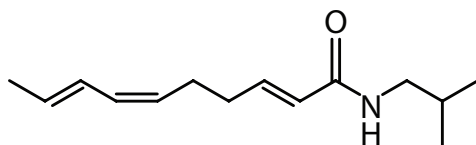
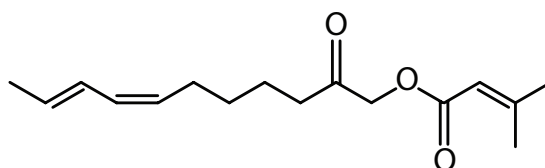
Da planta inteira seca foram isolados estigmasterol, 3-*O*-beta-D-glucosídeo de sitosterol, sitostenona, os triterpenos alfa e beta-amirina, livres e em forma de seus ésteres com ácidos láurico, mirístico, palmítico, linoleico e linolênico (Dubey *et al*., 2013; Krishnaswamy *et al*., 1975).

Isobutilamidas e substâncias correlatas

A mais abundante é o espilantol (2-8%), encontrado principalmente nos capítulos florais, que corresponde a N-isobutilamida do ácido (2E,6Z,8E)-deca-2,6,8-trienoico (Jacobson, 1957). O espilantol é também chamado de afinina, nome que ocasiona confusão com outra afinina (affinine), um alcaloide indólico de outra origem. Na *Acmella oleracea,* registram-se também pequenas quantidades de outras butilamidas, como N-(2-metil-butil) -amida do ácido (2E,6Z,8E)-deca-2,6,8-trienoico (Ley *et al*., 2006) e o N-isobutilamida do ácido (2E,4E,8Z,10E)-4,8,10,12-dodecatetraenoico (Phrutivorapongkul *et al*., 2008).

Ácidos e álcoois graxos

O ácido linoleico na proporção de 56% dos ácidos graxos foi descrito por Phrutivorapongkul e colaboradores (2008). Um ceto-éster, o 3-metilbut-2-enoato de (7Z,9E)-2-oxo-undeca-7,9-dienol (acmelonato), foi isolado por Ley e colaboradores (2006). Outros componentes incluem escopoletina, o álcool mirístico e os ácidos vanílico, *trans*-ferúlico e *trans*-isoferúlico (Dubey *et al*., 2013).

Estruturas químicas

Espilantol

Acmelonato

Carboidratos

O principal polissacarídeo extraído da planta inteira é uma arabinogalactana. Os detalhes da estrutura desse polissacarídeo gastroprotetor foram determinados por Nascimento e colaboradores (2013).

Usos medicinais

Usos tradicionais

Várias revisões da literatura descrevem os usos tradicionais da *Acmella oleracea* (*Spilanthes acmella*). O uso mais citado é para aliviar dor de dente, mastigando a flor ou a folha. Outros usos incluem o tratamento de abscessos ou feridas na boca, ou em outros locais. A propriedade analgésica é aplicada no alívio de dores reumáticas, e há registro de uso contra mordida de cobra (Dubey *et al*., 2013; Kumar *et al*., 2010; Paulraj, Govindarajan & Palpu, 2013; Prachayasittikul *et al*., 2013; Tiwari, Jadhav & Joshi, 2011).

No uso como analgésico para dor de dente e para afecções da boca, tanto a infusão como a decocção da parte aérea fresca e a tintura com álcool a 90% são recomendadas. Uma formulação em associação com *Cayaponia tayuya* (Vell.) Cogn (Cucurbitácea), outra espécie de uso analgésico tradicional, é descrita (Da Matta, 2003). As dosagens e formulações em associação para esse mesmo fim e para escorbuto foram descritas por Chernoviz (1996).

O uso se estende a dor da garganta, como expectorante e tônico geral em bronquites e tosses rebeldes, e como antisséptico, antifúngico, contra doenças da pele; anemia, dispepsia em tratamentos de disenteria e, em algumas regiões, contra malária, tuberculose, mordida de cobra, reumatismo e leucorreia. É sialagogo e estimulante estomáquico. A decocção das folhas é também utilizada como diurético e em cálculos renais e biliares, pois tem efeito depurativo quando usada por um longo tempo (Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Dubey *et al*., 2013; Haw & Keng, 2003; Ramsewak, Erickson & Nair, 1999; Revilla, 2002; Storey & Saem, 1997; Williams, 2013).

Na cosmética, o extrato de jambu é empregado em cremes faciais antissinais e máscaras faciais (Araújo *et al*., 2007; Revilla, 2002).

Uma atividade semelhante ao botox é descrita em pedido de patente do extrato de *Acmella oleracea*, pela capacidade de espilantol ou do extrato de inibir a contração dos músculos subcutâneos, particularmente os da face, em uma composição cosmética antirrugas (Demarne & Passaro, 2006).

Usos descritos em farmacopeias e documentos oficiais

As ações analgésica e anti-inflamatória têm apoio experimental. O polissacarídeo presente na planta provavelmente participa do uso em dispepsia e outras atividades ligadas ao sistema gástrico (Nascimento, 2013). Duas publicações oficiais da Índia listam a planta como medicinal com a maioria dos usos tradicionais aqui citados (Jain & DeFilipps, 1991).

Evidências clínicas para os usos tradicionais de *Acmella oleracea* (*Spilanthes acmella*) incluem as atividades anestésica, analgésica, anti-inflamatória e durante um procedimento invasivo como venopunção. Formulações com o éter monoetílico de dietilenoglicol (transcutol) e com lecitina foram descritas (ver *Estudos clínicos*, adiante).

Farmacologia

Há várias revisões sobre a farmacologia de *Acmella oleracea* (*Spilanthes acmella*), entre elas as de Dubey e colaboradores (2013), Paulraj, Govindarajan e Palpu (2013), Prachayasittikul e colaboradores (2013), Tiwari, Jadhav e Joshi (2011).

Atividades anestésica, analgésica e anti-inflamatória

Essas atividades constituem a base fundamental do uso medicinal tradicional principal. A planta induz na boca um senso de anestesia local. O início da analgesia se mostrou rápido em trabalhos experimentais em cobaias e rãs em comparação com anestésicos padrões como xilocaína (lidocaína), nupercaína e cocaína como controles (Chakraborty *et al*., 2002, 2010). A analgesia foi associada à presença das alquilamidas presentes, principalmente espilantol, e foi atribuída a um aumento na liberação do ácido gama aminobutírico (GABA) no córtex temporal cerebral (Rios, Aguilar-Guadarrama & Gutierrez, 2007). Efeitos analgésicos tanto centrais como periféricos foram demonstrados em ratos pelos ensaios *tail-flick* (observação da latência do reflexo na retirada da cauda diante de um estímulo térmico doloroso) e placa quente e de contorções induzidas por ácido acético em camundongos, respectivamente, conduzidos com extratos aquosos das folhas ou das flores administrados oralmente (Barman *et al*., 2009; Pieris, Silva & Ratnasooriya, 2001; Ratnasooriya & Pieris, 2005).
Freitas Blanco e colaboradores (2016) avaliaram a atividade anestésica em adesivo tópico, na mucosa bucal de camundongos, com o extrato obtido por maceração das partes aéreas em etanol. O melhor resultado, superior em efeito a um creme padrão com lidocaína e procaína, continha 10% do extrato bruto tratado com carvão ativado, liofilizado e incorporado em quitosana gel com transutol (dietilenoglicol mono éter etílico).
Dallazen e colaboradores (2018, 2019) compararam a ação analgésica e o efeito antinociceptivo (0,1microg) do extrato hexânico da flor de *Acmella oleracea* com isobutilalquilamida sintética em camundongos, por injeção intraplantar. Ambos os tratamentos locais bloquearam a sensação de dor aguda, inflamatória, neuropática e pós-operatória, mas apenas o extrato hexânico reduziu a hiperalgesia térmica.
Nomura e colaboradores (2013) mostraram que o extrato etanólico da flor nas doses de 10, 30 e 100mg/kg, via intraperitoneal, reduziu o efeito nociceptivo sem causar efei-

tos adversos, em ensaios em camundongos que envolviam indução de dor por formalina, capsaicina e cinamaldeído, pela placa quente e por ligação temporária do nervo ciático.

A ação anti-inflamatória foi demonstrada em ratos pela aplicação de formalina na pata e pelo ensaio de hiperalgesia térmica induzido por carragenina (Barman *et al.*, 2009; Ratnasooriya & Pieris, 2005) e contra a cadeia inflamatória induzida pela ação de lipopolissacarídeo (LPS) sobre macrófagos murinos RAW 264,7 (Wu *et al.*, 2008). Os autores reconhecem que a ação anti-inflamatória deve-se principalmente à isobutilamida, espilantol, a qual exerce uma atividade inibitória sobre NF-κB reduzindo a ação pro-inflamatória de iNOS, via óxido nítrico (NO), prostaglandina E2 (PGE2), interleucina (IL-1, -6, e -12), ciclooxigenase-2 (COX-2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Previsivelmente, a atividade anti-inflamatória é acompanhada por um efeito antipirético (Chakraborty *et al.*, 2010, Vijeyaanandhi *et al.*, 2007).

No intestino, espilantol reduz a inflamação resultante de mucosite provocada pelo agente antineoplásico, 5-fluorouracil, aumenta vilosidades em animais tratados ($p < 0.0044$) comparados ao controle e reduz a mieloperoxidase (Freitas-Blanco *et al.*, 2019).

Para reconhecer o papel de espilantol é necessário acrescentar o rol dos terpenos do óleo essencial, notavelmente de mirceno, um conhecido agente ansiolítico, analgésico e anti-inflamatório, sinergístico com outros terpenos, e de beta-cariofileno e seu óxido, anti-inflamatórios importantes também presentes (Surendran *et al.*, 2021; Veiga Jr. *et al.*, 2007).

Um polissacarídeo, ramnogalacturonana, presente nas folhas de *Acmella oleracea*, acelera o processo de cicatrização em inflamação intestinal em camundongos, um efeito cujo mecanismo foi confirmado por testes *in vitro*, em células Caco-2. A substância passa a representar um agente promissor no tratamento de colite ulcerativa (Nascimento *et al.*, 2018).

Atividade diurética

Ratnasooriya e colaboradores (2004) mostraram uma forte e rápida ação diurética do extrato aquoso a frio das flores de *Acmella oleracea* (*Spilanthes acmella*), por via oral, em ratos, evidenciando um aumento nos níveis de Na+ e K+ e a redução da osmolaridade na urina dos animais, a partir de extratos das folhas com vários solventes. Yadav e colaboradores (2011) mostraram ser o extrato etanólico o mais ativo, a uma dose oral de 500mg/kg em ratos, e a diurese se assemelhava à produzida por furosemida (10mg/kg).

A inibição de AMP cíclico induzida por espilantol modula negativamente os meca-

nismos de concentração da urina. Um estudo dos mecanismos de ação sobre o rim mostra que *Acmella oleracea* é um promissor diurético (Gerbino *et al.*, 2016).

Efeito gastroprotetor

Um polissacarídeo isolado da planta inteira inibiu significativamente a formação de lesão gástrica induzida por etanol em ratos, com ED_{50} de 1,5mg/kg, atuando como um potente agente gastroprotetor independente das isobutilamidas do tipo de espilantol (Nascimento, 2013).

Como já citada, em referência ao intestino, a ramnogalacturonana presente nas folhas acelerou a cicatrização de úlceras gástricas crônicas em ratos, induzidas por etanol, em tratamento oral, por sete dias, reduzindo a inflamação e o estresse oxidativo (Nascimento *et al.*, 2013).

Atividade bactericida e antifúngica

Prasad e Seenayya (2000) relataram boa atividade antimicrobiana em alguns *cocci* derivados de peixe curado. No entanto, Holetz e colaboradores (2002) não encontraram atividade significante do extrato hidroetanólico contra uma série de bactérias associadas a patogenias humanas e quatro espécies de *Candida*. A atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra também não era alta (Phongpaichit *et al.*, 2006), e há outros relatos semelhantes descritos por Paulraj, Govindarajan e Palpu (2013).

Apesar dessas observações negativas, extratos menos polares (clorofórmio, hexano e éter de petróleo) eram ativos contra algumas espécies de *Fusarium* e *Aspergillus* e inibiram o crescimento de *Saccharomyces cerevisiae* (Prachayasittikul *et al.*, 2009; Rani & Murty, 2006). O uso popular de *Acmella oleracea* em várias patogenias que envolvem microrganismos como contra furúnculos e infecções da boca tende a confirmar a presença de componentes antimicrobianos nos extratos (Pandey *et al.*, 2007).

Ação sobre protozoários

O emprego popular na África subsaariana no tratamento da doença de sono parece ter uma base em trabalhos que mostram que extratos de *Acmella oleracea* (*Spilanthes oleracea*) exerciam ação contra *Trypanosoma brucei*, *in vitro* e *in vivo* (Aderbauer *et al.*, 2008; Bizimana *et al.*, 2006). A atividade foi também mostrada em ensaios contra *Herpetomonas samuelpessoai*, um modelo para *T. cruzi* (Holetz *et al.*, 2002).

Atividade antiviral

Tewtrakul, Subhadhirasakul e Kummee (2003) mostraram ação inibidora da atividade de uma protease de HIV-1 sobre um peptídeo modelo na presença de extratos cloro-

fórmico, metanólico e aquoso da planta inteira. A inibição era mediana (12 a 20%) em comparação com outras plantas com atividade antiviral.

Atividade antioxidante
Os extratos das folhas e da planta inteira com metanol ou com solventes menos polares (acetato de etila, clorofórmio e hexano) mostram atividade antioxidante e sequestrante de radicais livres em ensaios com 2,2-difenil-1-fenilhidrazil (DPPH), derivado de ácido 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico (ABTS), e com superóxido dismutase (SOD) (Tanwer, Choudhary & Vijayvergia, 2010; Wu *et al.*, 2008; Wongaswatkul *et al.*, 2008; Romão *et al.*, 2015). O efeito antioxidante foi verificado em extratos hidrofílico e lipofílico, sendo atribuído a vários dos componentes químicos como contribuintes, entre eles o espilantol.

Efeito vasorrelaxante
Wongsawatkul e colaboradores (2008) demonstraram que extratos da parte aérea de *Acmella oleracea* (*Spilanthes acmella*) com vários solventes (metanol, acetato de etila, clorofórmio e éter de petróleo) relaxaram anéis da aorta de rato em meio Krebs-Henseleit pré-contraídos com fenilefrina. Os controles foram acetilcolina (positivo) e nitroprussiato de sódio (negativo). O efeito era relacionado à produção de óxido nítrico (NO) e prostaciclina (PGI2) por células endoteliais.

Atividade imunomoduladora
Savadi, Yadav e Yadav (2010) mostraram que o extrato etanólico das folhas aumentava o número de macrófagos no ensaio de remoção de carvão nanquim intravenoso e na profilaxia de *Escherichia coli* em camundongos. O efeito poderia ser atribuído ao espilantol e outras alquilamidas presentes e a um polissacarídeo.

Inibidor enzimático (tirosinase)
O extrato metanólico de *Acmella oleracea*, bem como frações deste com hexano (84% espilantol) e diclorometano (100% espilantol), inibe a oxidação enzimática da L-DOPA, podendo atuar na prevenção da hiperpigmentação da pele (Barbosa *et al.*, 2016).

Efeitos metabólicos
O extrato etanólico a 70% das flores inibe a lipase pancreática *in vitro* ao nível de 40% a uma concentração de 2mg/ml. E Kanem e colaboradores (2007) sugerem assim o uso da planta contra obesidade.
As alquilamidas presentes em *Acmella oleracea* inibem a atividade oxidativa do citó-

cromo P450 2E1 diante de 4-nitrofenol *in vitro* (Raner *et al*., 2007).

Atividade inseticida
Os extratos de *Acmella oleracea* são letais a ovos, larvas e pupas de *Anopheles* spp., *Culex quinquefasciatus* e *Aedes aegypti*, e espilantol se mostra ovicida, larvicida e pupicida (Amer & Mehlhorn, 2006; Ircharia, Dixit & Saraif, 1997; Pandey *et al*., 2007; Pendse, Bhide & Phalnikar, 1946; Pitasawat *et al*., 1998; Saraf & Dixit, 2002). A ação inseticida também se estende a outros insetos (Kadir *et al*., 1989; Raghuvanshi *et al*., 2020; Sharma *et al*., 2012; Moreno *et al*., 2012; Benelli *et al*., 2019) e envolve uma ação sobre o sistema nervoso causando descoordenação neuromuscular (Kadir *et al*., 1989).

Atividade acaricida
Os ácaros causam doenças de pele, tanto veterinárias como em seres humanos, podendo em alguns casos transmitir outras doenças como rickettsíase. Vários trabalhos confirmam a ação acaricida em diferentes estágios, ninfas e adultos, de extratos etanólico, metanólico e hexânico da planta, em testes *in vitro* e *in vivo.* Entre espécies estudadas figuram *Rhipicephalus microplus*, *Dermacentor nitens* e *Amblyomma sculptum* (Castro *et al*., 2014; Cruz *et al*., 2016; Anholeto *et al*., 2017; Marchesini *et al*., 2018). A atividade é atribuída principalmente ao espilantol.

Atividade afrodisíaca
O uso na Índia de extratos de *Acmella oleracea* como estimulante sexual foi confirmado *in vivo*, em ratos machos, pela administração oral do extrato etanólico das flores, a 50, 100 e 150 mg/kg/dia por 28 dias. Um aumento do teor de testosterona circulante foi observado, e o efeito persistiu até 14 dias após o termino da administração. O citrato de Sildenafil (5mg/kg/dia) foi usado como um controle positivo. *In vitro*, a ação do extrato sobre uma cultura celular de *corpus cavernosum* humano resultou em uma elevação da liberação de óxido nítrico associada ao fenômeno de ereção penil (Sharma *et al*., 2011).
O extrato hidroetanólico da flor, administrado por via oral em testes de reprodução em ratas, não causou toxicidade materna e mostrou um aumento do ciclo estrógeno na dose 88,9 e 444,5mg/kg (Rocha *et al.,* 2018).

Estudos clínicos

Ação analgésica e anestésica
Um estudo duplo-cego em 120 pacientes, com dor de garganta pós-operatória após

intubação endotraqueal usando um colutório de 180mg do extrato de *Acmella oleracea* (*Spilanthes acmella*), evidenciou um alívio parcial significante (Manuwong *et al*., 2006). Em outro estudo clínico, Rondanelli e colaboradores (2020a, 2020b) (registro NCT03907787 Clinical Trials, NIH, 2019) mostraram ação analgésica em cinquenta pacientes portadores de osteoartrite moderada nos joelhos, após receberem extrato padronizado da associação de *Acmella oleracea* + *Zingiber officinale* formulada com lecitina.

Lucas Andrade e colaboradores (2013), em estudo clínico com 29 voluntários, entre 18 e 24 anos de idade, verificaram a eficácia e a segurança de uma pomada à base de *Acmella oleracea* em anestesia tópica da mucosa bucal, reduzindo a dor provocada pela inserção da agulha de anestesia. Carolina Andrade (2016) também realizou um ensaio clínico, aleatório, controlado e duplo-cego, avaliando o potencial analgésico tópico e antimicrobiano do extrato aquoso de *Acmella oleracea* na pele íntegra de trinta pacientes submetidos à antissepsia cutânea nos procedimentos de venopunção. O extrato aquoso de *A. oleracea* manipulado com 10% de Transcutol® (dietileno glicol mono éter etílico) foi capaz de diminuir de modo significante a sensibilidade dolorosa na pele íntegra e, ao mesmo tempo, reduzir a microbiota da pele quando submetida a esse procedimento invasivo.

Ação afrodisíaca

Regadas (2008) descreve um estudo clínico do creme de jambu (*Acmella oleracea*). Dois ensaios clínicos randomizados, cruzados e placebo-controlados, foram realizados ao mesmo tempo: um para avaliar os homens que utilizaram o creme e o placebo; e outro para avaliar as mulheres. Vinte e dois casais participaram do estudo, e concluiu-se que o creme de *Acmella oleracea* aumentou a excitação e o desejo sexual feminino e o desejo e a satisfação sexual masculina durante a atividade sexual, em comparação com o placebo.

Toxicologia

Nenhum efeito agudo adverso foi observado em ratos albinos ou camundongos suíços após administração oral de até 3g/kg (Chakraborty *et al*., 2010; Gesteira *et al*., 2018). A administração intraperitoneal, entretanto, induz convulsões ao nível de 100 a 150mg/kg em ratos e alterações de comportamento em doses mais baixas (Moreira *et al*., 1989). A planta não é tóxica ao peixe *Danto rerio* (*zebra-fish*) e pode ser usada em ração animal com segurança (Dubey *et al*., 2013; Ponpornpisit *et al*., 2011).

Precauções

A ingestão de quantidades inadequadas pode causar reações adversas, portanto deve ser usada com moderação (Cardoso & Garcia, 1997).
Os estudos realizados com ratos indicam que o extrato hexânico em altas doses pode causar convulsões (Revilla, 2002) e em mulheres grávidas pode provocar aborto, devido à sua forte ação sobre o útero.

Preparação

Da Matta ([1912]2003) menciona infusão e decocção da planta inteira fresca. Chernoviz (1996) especifica 6g de flores em 500g de água fervente. Da Matta recomenda preparar a tintura de capítulos florais frescos em álcool a 90º em peso igual.

Formas de dosagem

Nenhum autor especifica com clareza a dose interna, mas em uma associação da tintura de *Acmella oleracea* (20-30g) com a tintura de taiuiá, *Cayaponia tayuya* (Cucurbitácea), outra espécie analgésica e anti-inflamatória, Da Matta recomenda quatro a dez gotas em uma fórmula contendo xarope *antiescorbútico*, q.s.p 150g, uma colher de sopa de hora em hora (Da Matta, [1912]2003). No uso tópico, para dor de dente ou afta, Matos (2002) recomenda a aplicação da tintura da espécie afim, *Acmella uliginosa* (SW.) Cass, agrião-bravo ou jambu pequeno, em um cotonete, diretamente na cárie ou na afta.

Nos casos de anemia, Lameira e Pinto (2008) sugerem a ingestão direta das folhas em saladas ou cozidas em forma de ensopados, conforme é comum na alimentação na região amazônica. Onde não há problema de diabetes, anemia e dispepsia podem ser tratadas com um xarope preparado com folhas 100g e açúcar 900g na dose de quatro colheres de sopa por dia.

REFERÊNCIAS

ADERBAUER, B. *et al*. *In vitro* and *in vivo* trypanocidal effect of lipophilic extracts of medicinal plants from Mali and Burkina Faso. *Journal of Ethnopharmacology*, 119: 225-231, 2008.

AMER, A. & MEHLHORN, H. Larvicidal effects of various essential oils against *Aedes*, *Anopheles*, and *Culex* larvae (Diptera, Culicidae). *Parasitology Research*, 99: 466-472, 2006.

ANDRADE, C. G. *Analgesia e Antissepsia do Extrato de Acmella oleracea na Pele: ensaio clínico aleatório*, 2016. Dissertação de Mestrado Profissional, Pouso Alegre: Universidade do Vale do Sapucaí.

ANDRADE, L. C. *et al*. Effectiveness of *Acmella oleracea* for topical anestesia on buccal mucosa. *Revista Odonto Ciência*, 28(3): 61-65, 2013.

ANHOLETO, L. A. O jambu (*Acmella oleracea*) e sua ação acaricida: estudo dos efeitos sobre a morfofisiologia dos sistemas reprodutores masculino e feminino de *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) (Acari: Ixodidae) a ele expostos. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/182269>. Acesso em: nov. 2017.

ARAÚJO, V. F. *et al.* Plantas da Amazônia para Produção Cosmética: uma abordagem química. *Projeto ITTO PD 31/99 Rev.3 (I)*. Brasília: International Timber Trade Organization, Instituto de Química, Universidade de Brasília, 2007.

BARBOSA, A. F. *et al*. Effects of *Acmella oleracea* methanolic extract and fractions on the tyrosinase enzyme. *Revista Brasileira de Farmacognosia,* 26: 321-325, 2016.

BARMAN, S. *et al*. Antiinflammatory and analgesic activity of leaves of *Spilanthes acmella* (ELSA) in experimental animal models. *Pharmacology online*, 1: 1.027-1.034, 2009.

BARUAH, R. N. & LECLERCQ, P. A. Characterization of the essential oil from flower heads of *Spilanthes acmella*. *Journal of Essential Oil Research*, 5: 693-695, 1993.

BENELLI, G. *et al*. Insecticidal efficacy of the essential oil of jambu (*Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen) cultivated in central Italy against filariasis mosquito vectors, houseflies and moth pests. *Journal Ethnopharmacology*, 30(229): 272-279, 2019.

BIZIMANA, N. *et al*. Evaluation of medicinal plants from Mali for their *in vitro* and *in vivo* trypanocidal activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 103: 350-356, 2006.

BORGES, L. S. *et al*. Influence of organic and mineral soil fertilization on essential oil of *Spilanthes oleracea* cv. Jambuarana. *American Journal Plant Physiology*, 7: 135-142, 2012.

BRINGEL JR., J. B. *The Tribe Heliantheae Cassini (Asteraceae) in the Basin of the Paranã (GO, TO) River*, 2007. Dissertação de Mestrado, Brasília: Universidade de Brasília.

CARDOSO, M. O. & GARCIA, L. C. *Jambu* (*Spilanthes oleracea* L). *In*: CARDOSO, M. O. (Coord.). *Hortaliças Não Convencionais da Amazônia*. Brasília, Manaus: Embrapa-SPI, Embrapa-CPAA, 1997.

CASTRO, K. N. *et al*. Acaricide activity *in vitro* of *Acmella oleracea* against *Rhipicephalus microplus*. *Parasitology Research*, 113(10): 3.697-3.701, 2014.

CHAKRABORTY, A. *et al*. Local anaesthetic effect of *Spilanthes acmella* in experimental animal models. *Indian Journal of Pharmacology*, 34: 144-145, 2002.

CHAKRABORTY, A. *et al*. Preliminary studies on local anesthetic and antipyretic activities of *Spilanthes acmella* Murr. in experimental animal models. *Indian Journal of Pharmacology,* 42: 277-279, 2010.

CHERNOVIZ, P. L. N. *A Grande Farmacopeia Brasileira: formulário e guia médico*[1920]. 19. ed. Belo Horizonte: Itatiaia, 1996.

CRUZ, P. B. *Atividade Acaricida do Extrato Metanólico de Acmella oleracea (L.) R.K. Jansen (Asteraceae) e Espilantol sobre Rhipicephalus microplus (Acari: Ixodidae) e Dermacentor nitens (Acari: Ixodidae)*. Dissertação, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Comportamento e Biologia Animal, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2016.

DALLAZEN, J. L. *et al.* Distinct mechanisms underlying local antinociceptive and pronociceptive effects of natural alkylamides from *Acmella oleracea* compared to synthetic isobutylalkyl amide. *Fitoterapia*, 131: 225-235, 2018.

DALLAZEN, J. L. *et al*. Pharmacological potential of alkylamides from *Acmella oleracea* flowers and synthetic isobutylalkyl amide to treat inflammatory pain. *Inflammopharmacology*, 2019.

DA MATTA, A. 1912. *Flora Médica Brasiliense.* Manaus: reimpressão, Editora Valer, 2003.

DEMARNE, F. & PASSARO, C. Utilização de espilantol e processo de tratamento cosmético de rugas. Pedido patente, PI 0506449-0 A2, 2006.

DI STASI, L. C. & HIRUMA-LIMA, C. A. *Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica.* 2. ed. São Paulo: Editora Unesp, 2002.

DUBEY, S. *et al*. Phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Spilanthes acmella*: a review. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2013.

KANEM, A. P. *et al*. Antiobesity properties of two African plants (*Afromomum meleguetta* and *Spilanthes acmella*) by pancreatic lipase inhibition. *Phytotherapy Research*, 21: 1.253-1.255, 2007.

FRANCA, J. V. *et al*. Distinct growth and extractive methods of *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen rising different concentrations of spilanthol: an important bioactive compound in human dietary. *Food Research International*, 89(Pt 1): 781-789, 2016.

FREITAS BLANCO, V. S. *et al*. Development and evaluation of a novel mucoadhesive film containing *Acmella oleracea* extract for oral mucosa topical anesthesia. *PLoS One*, 1-18, 2016.

FREITAS BLANCO, V. S. *et al.* Spilanthol, the principal alkylamide from *Acmella oleracea*, attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice. *Planta Medica*, 85(3): 203-209, 2019.

GERBINO, A. *et al*. Spilanthol from *Acmella oleracea* Lowers the Intracellular Levels of cAMP Impairing NKCC2 Phosphorylation and Water Channel AQP2 Membrane Expression in Mouse Kidney. *PLoS One*, 1(5): e0156021, 2016.

GESTEIRA, V. *et al*. Determination of toxicity and chromatographic analysis of spilanthol content in *in vitro* culture of *Spilanthes oleracea* Jacq. *African Journal of Biotechnology*, 17(13): 422-428, 2018.

HAW, A. B. & KENG, C. L. Micropropagation of *Spilanthes acmella* L., a bio-insecticide plant, through proliferation of multiple shoots. *Journal Applied Horticulture*, 5: 65-68, 2003.

HIND, N. & BIGGS, N. *Acmella oleracea*: Compositae. *Curtis's Botanical Magazine*, 20: 31-39, 2003.

HOLETZ, F. B. *et al*. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97: 1.027-1.031, 2002.

IRCHARIA, R.; DIXIT, V. K. & SARAIF, D. K. Spilanthol a more potent and ecofriendly larvicidal compound from *Spilanthes acmella* Murr. *Asian Journal of Experimental Sciences*, 11: 37-44, 1997.

JACOBSON, M. The structure of spilanthol. *Chemistry and Industry*, 50-51, 1957.

JAIN, S. K. & DEFILIPPS, R. A. *Medicinal Plants of India.* Algonac: Reference Publications, 1991.

JANSEN, R. K. Systematics of *Spilanthes* (Compositae: Heliantheae). *Systematic Botany*, 6: 231-257, 1981.

JANSEN, R. K. The Systematics of *Acmella* (Asteraceae-Heliantheae *Systematic Botany Monographs* 8: 1-115, 1985.

KADIR, H. A. *et al.* Toxicity and electro-physiological effects of *Spilanthes acmella* Murr. extracts on *Periplaneta americana* L. *Pesticide Science*, 25: 329-335, 1989.

KOSTER, J. T. & PHILIPSON, W. R. Nomenclatural changes in *Spilanthe*s and *Blainvillea* with remarks and a key to the species of *Spilanthes* in the Malay Archipelago. *Blumea - Biodiversity, Evolution and Biogeography of Plants*, 6: 349-354, 1950.

KRISHNASWAMY, N. R. *et al.* Alpha and β-amyrin esters and sitosterol glucoside from *Spilanthes acmella*. *Phytochemistry*, 14: 1.666-1.667, 1975.

KUMAR, B. N. S. *et al.* A review on natural diuretics. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1: 61534, 2010.

LAMEIRA, O. A. & PINTO, J. E. B. P. *Plantas Medicinais: do cultivo, manipulação e uso à recomendação popular*. Belém: Embrapa, Amazônia Oriental, 2008.

LEWIS, W. H. *et al*. Mapas de distribuição geográfica de *Acmella oleracea* (L.) R. K. Jansen, 1988. Disponível em: <www. mobot1.mobot.org/website/map_post.asp>. Acesso em: jun. 2022.

LEY, J. P. *et al.* Isolation and synthesis of acmellonate, a new unsaturated long chain 2-ketol ester from *Spilanthes acmella. Natural Products Research*, 20: 798-804, 2006.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas.* 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

MALOSSO, M. G. *et al*. Micropropagação de jambu [*Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen]. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 10: 91-95, 2008.

MANUWONG, S. *et al*. The effect of *Spilanthes acmella* for reduction of postoperative sore throat after endotracheal intubation. *Thai Journal Anesthesiology*, 32: 247-254, 2006.

MARCHESINI, P. *et al*. Activity of the extract of *Acmella oleracea* on immature stages of *Amblyomma sculptum* (Acari: Ixodidae). *Veterinary Parasitology*, 254: 147-150, 2018.

MARIA-FERREIRA, D. *et al*. Rhamnogalacturonan, a chemically-defined polysaccharide, improves intestinal barrier function in DSS-induced colitis in mice and human Caco-2 cells. *Scientific Reports*, 8: 12.261, 2018.

MOORE, A. H. XXXIII. Revision of the Genus *Spilanthes. Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences*, 42(20): 521-569, 1907.

MOREIRA, V. M. *et al*. Characterization of convulsions induced by a hexanic extract of *Spilanthes acmella* var. *oleracea* in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 22: 65-67, 1989.

MORENO, S. C. *et al*. Bioactivity of compounds from *Acmella oleracea* against *Tuta absoluta* (Meyrick) (Lepidoptera: Gelechiidae) and selectivity to two non-target species. *Pest Management Science*, 68(3): 386-393, 2012.

NASCIMENTO, A. M. *et al*. Gastroprotective effect and structure of a rhamnogalacturonan from *Acmella oleracea Phytochemistry*, 85: 137-142, 2013.

NOMURA, E. C. *et al*. Antinociceptive effects of ethanolic extract from the flowers of *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen in mice. *Journal Ethnopharmacology,* 150(2): 583-589, 2013.

PANDEY, H. K. *et al*. A herbal formulation for toothache and related disorders and a process for preparation thereof. Patent 2004 DE00260. *Chemical Abstract*, 147: 350526, 2007.

PANDEY, V. & AGRAWAL, V. Efficient micropropagation protocol of *Spilanthes acmella* L. possessing strong antimalarial activity *in vitro. Plant*, 45: 491-499, 2009.

PANDEY, V. *et al*. Strong larvicidal activity of three species of *Spilanthes* (Akarkara) against malaria (*Anopheles stephensi* Liston, *Anopheles culicifacies*, species C) and filaria vector (*Culex quinquefasciatus* Say). *Parasitology Research*, 102: 171-174, 2007.

PAULRAJ, J.; GOVINDARAJAN, R. & PALPU, P. The genus S*pilanthes:* ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological properties: a review. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2013.

PENDSE, G. S.; BHIDE, B. V. & PHALNIKAR, N. K. Investigation of new plant larvicides with special reference to *Spilanthes acmella, Journal of the Malaria Institute of India*, 6: 321, 1946.

PHONGPAICHIT, S. *et al*. Evaluation of the antimycobacterial activity of extracts from plants used as self-medication by Aids patients in Thailand. *Pharmaceutical Biology*, 44: 71-75, 2006.

PHRUTIVORAPONGKUL, A. *et al*. An anesthetic alkamide and fixed oil from *Acmella oleracea. Journal Health Research*, 22: 97-99, 2008.

PIERIS, K. P. P.; SILVA, G. K. J. & RATNASOORIYA, W. D. Analgesic activity of water extract of *Spilanthes acmella* flowers on rats. *Journal of Tropical Medicinal Plants*, 2: 201-204, 2001.

PITASAWAT, B. *et al*. Screening for larvicidal activity of ten carminative plants. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 29: 660-662, 1998.

PONPORNPISIT, A. *et al*. Toxicity test kameng (*Eclipta prostrata* L.), Kradhuawean (*Spilanthes acmella* L. Murr.) to early stage of zebrafish (*Danio rerio*). *The Thai Journal* of *Veterinary Medicine*, 41: 543-547, 2011.

PRACHAYASITTIKUL, S. *et al*. Bioactive metabolites from *Spilanthes acmella* Murr. *Molecules*, 14: 850-867, 2009.

PRACHAYASITTIKUL, V. *et al*. High therapeutic potential of *Spilanthes acmella*: a review. *Experimental and Clinical Sciences Journal*, 12: 291-312, 2013.

PRASAD, M. M. & SEENAYYA, G. Effect of spices on growth of red halophilic cocci isolated from salt cured fish and solar salt. *Food Research International*, 33: 793-798, 2000.

RAGHUVANSHI, R. et al. Efficacy of insecticides against major insect pests of soybean [Glycine max (L.) Merrill]. Agris, 7(3): 191-193, 2020. (Food and Agriculture Organnisation, Society for Advancement of Science and Rural Development)

RAMSEWAK, R. S.; ERICKSON, A. J. & NAIR, M. G. Bioactive N-isobutylamides from the flower buds of *Spilanthes acmella*. *Phytochemistry,* 51: 729-732, 1999.

RANER, G. M. *et al*. Effects of herbal products and their constituents on human cytochrome P450 2E1 activity. *Food and Chemical Toxicology*, 45: 2359-2365, 2007.

RANI, S. A. & MURTY, S.U. Antifungal potential of flower head extract of *Spilanthes acmella* Linn. *African Journal of Biomedical Research*, 9: 67-68, 2006.

RATNASOORIYA, W. D. & PIERIS, K. P. P. Attenuation of persistent pain and hyperalgesia by *Spilanthus acmella* flowers in rats. *Pharmaceutical Biology*, 43: 614-619, 2005.

RATNASOORIYA, W. D. *et al*. Diuretic activity of *Spilanthes acmella* flowers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 91: 317-320, 2004.

REGADAS, R. P. *Efeito do jambu (Acmella oleracea) sobre a função sexual masculina e feminina,* 2008. Dissertação de Mestrado, Ceará: Universidade Federal do Ceará.

REVILLA, J. *Plantas da Amazônia: oportunidades econômicas sustentáveis*. Manaus: Inpa, 2001.

REVILLA, J. *Apontamentos para a Cosmética Amazônica*. Manaus: Sebrae-AM, Inpa, 2002.

RIOS, M. Y.; AGUILAR-GUADARRAMA, A. B. & GUTIERREZ, M. D. Analgesic activity of affinin, an alkamide from *Heliopsis longipes* (Compositae). *Journal of Ethnopharmacology*, 110: 364-367, 2007.

ROCHA, C. F. *et al*. Action of the hydroethanolic extract of the flowers of *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen on the reproductive performance of Wistar females rats: a popular female aphrodisiac from the Amazon. *Journal Ethnopharmacology*, 25(214): 301-308, 2018.

ROMÃO, N. F. *et al.* Análise fitoquímica e potencial antioxidante do extrato das flores de *Spilanthes acmella. South American Journal of Basic Educattion Technical and Technologica*, 2: 323-332, 2015.

RONDANELLI, M. *et al*. *Acmella oleracea* for pain management. *Fitoterapia*, 140, 2020a. (Registro NCT03907787 Clinical Trials, NIH, 2019). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104419>. Acesso em: jun. 2022.

RONDANELLI, M. *et al*. The use of a new food-grade lecithin formulation of highly standardized ginger (*Zingiber officinale*) and *Acmella oleracea* extracts for the treatment of pain and inflammation in a group of subjects with moderate knee osteoarthritis. *Journal of Pain Research*, 13: 761-770, 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JPR.S214488>. Acesso em: jun. 2022.

SARAF, D. K. & DIXIT, V. K. *Spilanthes acmella* Murr.: study on its extract. Spilanthol as larvicidal compound. *Asian Journal of Experimental Sciences*, 16: 9-19, 2002.

SAVADI, R. V.; YADAV, R. & YADAV, N. Study on immunomodulatory activity of ethanolic extract of *Spilanthes acmella* Murr. leaves. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 1: 204-207, 2010.

SHARMA, A. *et al*. Insecticidal toxicity of spilanthol from *Spilanthes acmella* Murr. against *Plutella xylostella*. *American Journal Plant Science*, 3: 1.568-1.572, 2012.

SHARMA, S. & SHAHZAD, A. Efficient micropropagation of *Spilanthes acmella* (L.) Murr.: a threatened medicinal herb. *British Biotechnology Journal*, 3: 405-415, 2013.

SHARMA, V. *et al*. *Spilanthes acmella* ethanolic flower extract: LC-MS alkylamide profiling and its effects on sexual behavior in male rats. *Phytomedicine*, 18: 1.161-1.169, 2011.

SILVA, F. D. B. *et al*. *Crescimento Inicial de Jambu*, 2005. Dissertação de Mestrado, Fortaleza: Fitotecnia, Universidade Federal do Ceará.

STOREY, C. & SALEM, J. I. Lay use of Amazonian plants for the treatment of tuberculosis. *Acta Amazonica*, 27: 175, 1997.

SURENDRAN, S. *et al*. Myrcene–what are the potential health benefits of this flavouring and aroma agent? *Frontiers in Nutrition,* 8: 699666, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.699666>. Acesso em: jun. 2022.

TANWER, B. S.; CHOUDHARY, R. K. & VIJAYVERGIA, R. *In vivo* and *in vitro* comparative study of primary metabolites and antioxidant activity of *Spilanthus acmella*. *International Journal of Biotechnology and Biochemistry*, 6: 819-825, 2010.

TEWTRAKUL, S.; SUBHADHIRASAKUL, S. & KUMMEE, S. HIV-1 protease inhibitory effects of medicinal plants used as self medication by Aids patients. *Songklanakarin Journal Science Technology*, 25: 239-243, 2003.

TIWARI, K. L.; JADHAV, S. K. & JOSHI, V. An updated review on medicinal herb genus *Spilanthes*. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 9: 1.170-1.178, 2011.

VEIGA JR., V. F. *et al*. Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne–a comparative study. *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2): 248-254, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.03.005>. Acesso em: jun. 2022.

VIJEYAANANDHI, M. *et al*. Antinociceptive and antipyretic activity of aqueous and ethanolic extracts of leaves of *Spilanthes acmella*. *Biomedicine*, 27: 109-112, 2007.

VULPI, T. S. *et al*. Analysis of the essential oil of different organs *Acmella ciliata* Kunth (Asteraceae). *Brazilian Journal Bioscience*, 5: 1.128-1.130, 2007.

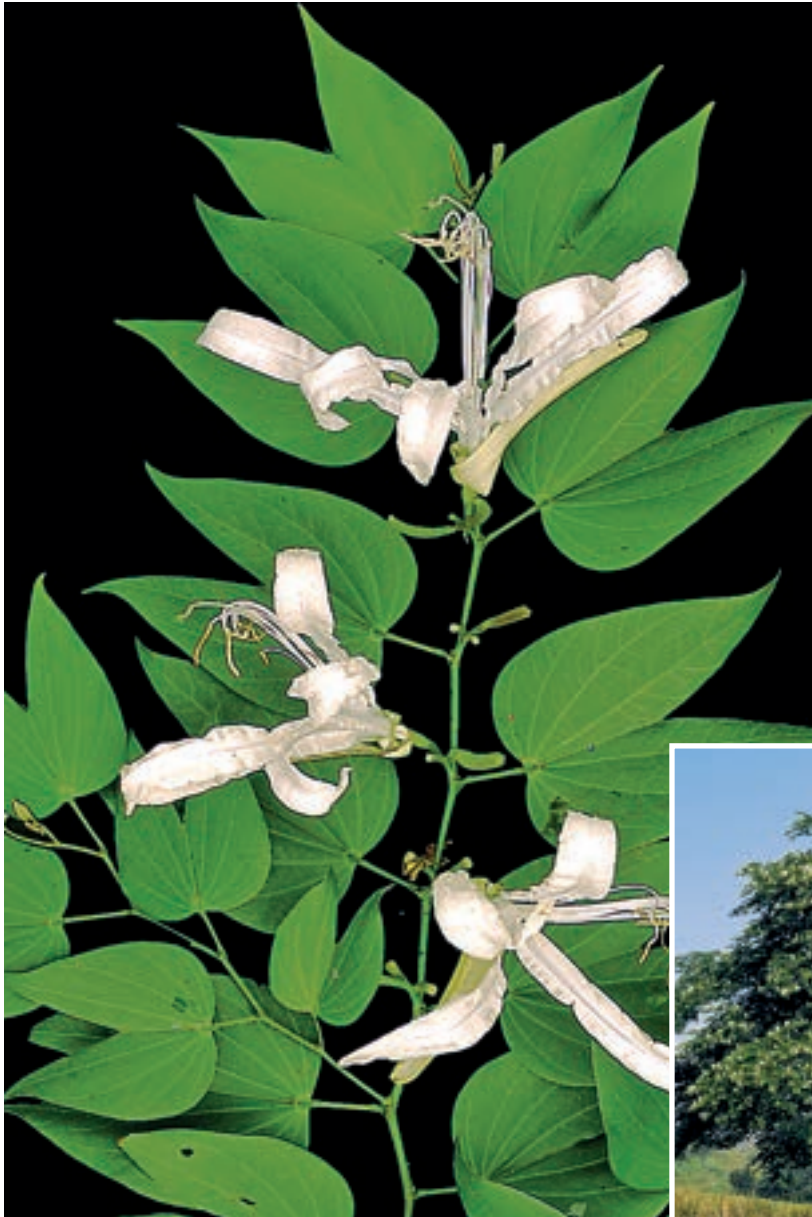
WILLIAMS, C. J. *Medicinal Plants in Australia*. Rosenberg: an Australian Apothecary, 2013.

WONGSAWATKUL, O. *et al*. Vasorelaxant and antioxidant activities of *Spilanthes acmella* Murr. *International Journal Molecular Science*, 9: 2.724-2.744, 2008.

WU, L. C. *et al*. Antiinflammatory effect of spilanthol from *Spilanthes acmella* on murine macrophages by down-regulating LPS-induced inflammatory mediators. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56: 2.341-2.349, 2008.

YADAV, K. & SINGH, N. Micropropagation of *Spilanthes acmella* Murr. an important medicinal plant. *Nature and Science*, 8(9): 5-11, 2010.

YADAV, R. *et al*. Preliminary studies on diuretic effect of *Spilanthes acmella* leaves extracts in rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3: 245-247, 2011.

Bauhinia forficata Link • *Bauhinia variegata* L.
Pata-de-vaca
Fabaceae (Leguminosae)

Bauhinia forficata
Link

Bauhinia variegata L.

Palavras-chave: *Bauhinia forficata*; *Bauhinia variegata*; pata-de-vaca; diabetes 2.
Keywords: *Bauhinia forficata*; *Bauhinia variegata*; cow's-foot; diabetes 2.

Parte utilizada

As folhas e – menos frequentemente – cascas e flores das espécies aqui citadas são utilizadas na medicina popular, principalmente no Sudeste (Lorenzi & Matos, 2008).

Sinonímia

No sul do Brasil, encontra-se a *Bauhinia candicans* Benth., com semelhanças morfológicas às da *Bauhinia forficata*, e para alguns autores considerada como sinonímia (Lorenzi & Matos, 2008). Por outro lado, alguns autores observam que *B. candicans* não pode ser sinonímia de *B. forficata*, pois os dados analíticos dos constituintes polares diferem (Soares & Scarminio, 2008).

Nomes comuns

Pata-de-vaca, bauínia, capa-bode, casco-de-burro, casco-de-vaca, ceroula-de-homem, mirorό, miriró, mororó, pata-de-boi, pata-de-veado, pé-de-boi, unha-de-anta, unha-de-boi, unha-de-boi-de-espinho, unha-de-vaca, unha-de-veado; Brazilian orchid-tree, cow's-foot (inglês); pezuña de vaca, pesña de vaca (espanhol) (Lorenzi *et al*., 2003; Lorenzi & Matos, 2008).

Variedades e espécies botânicas correlatas

Encontram-se na literatura diversas citações de variedades: *Bauhinia forficata* var. *candicans* (Benth.) Hassl. ex Latzina, *Bauhinia forficata* subsp *forficata*, *Bauhinia forficata* var. *forficata*, *Bauhinia forficata* var. *grandifolia* Benth., *Bauhinia forficata* var. *latifolia* Benth., *Bauhinia forficata* var. *longiflora* (Bong.) Benth, *Bauhinia forficata* var. *platypetala* (Burch. ex Benth.) Wunderlin, *Bauhinia forficata* subsp *pruinosa* (Vogel) Fortunato e Wunderlin, *Bauhinia forficata* var. *pruinosa* (Vogel) Hassl. (USA, 2015; Zuloaga, Morrone & Belgrano, 2008).

Entre essas variedades ou espécies do gênero, algumas exóticas adaptadas, diversas são usadas como hipoglicemiantes na medicina tradicional. Figuram, por exemplo, *Bauhinia cheilantha* (Bong.) Steud.; *B. ungulata* L., *B. purpurea* L. e *B. variegata* L., que são morfologicamente distintas (Lorenzi & Matos, 2002, 2008) e em geral se encontram em biomas distintos. *B. variegata* era utilizada no Hospital de Medicina Alternativa em 2015, em Goiânia, Goiás, e *B. aff. cheilantha* Steud no Centro de Plantas Medicinais de Amapá, no norte, com o nome popular de unha-de-boi (Tenório *et al*., 1991). Há

B. ungulata no Ceará (Camargos *et al.*, 1996; Lorenzi & Matos, 2008). *B. purpurea* L., *B. angulata* e *B. monandra* Kurz são também usadas popularmente como hipoglicemiantes (Lorenzi *et al.*, 2003; Shama & Shastry, 2012).

Distribuição geográfica

A *Bauhinia forficata* é nativa da Mata Atlântica do Sudeste e do Sul do Brasil, mas pode ser encontrada nas florestas dos estados do Nordeste e em partes tropicais do Peru, do Paraguai e da Argentina. É adaptada no continente asiático (Lorenzi & Matos, 2008; Vaz, 2010). Outras espécies, como *B. variegata* e *B. purpúrea*, são nativas da Índia e adjacências, *B. monandra* da Birmânia. Elas são largamente distribuídas no Brasil na arborização de ruas e como ornamentais (Lorenzi *et al.*, 2003).

Descrição botânica

Características macroscópicas

B. forficata é uma árvore espinhenta de 5 a 9 metros de altura, semidecidual, de copa aberta, com tronco um pouco canelado de cor clara. As folhas são simples, coriáceas, divididas até acima do meio com aspecto de pata-de-vaca, de 8-12cm de comprimento. As flores são brancas dispostas em racemos auxiliares e os frutos são vagens achatadas e deiscentes (Lorenzi & Matos, 2008). As demais espécies citadas aqui são descritas em Lorenzi e Matos (2008) e em Lorenzi e colaboradores (2003).

Características microscópicas

As folhas de *B. forficata* são bilobadas, medindo, quando adultas, de 7 a 12 cm de comprimento, divididas em dois lobos, que atingem o terço superior da folha ou, mais frequentemente, a metade da altura desta. A base foliar varia de arredondada a subcodiforme, podendo ser observada nessa região, no ponto de inserção do pecíolo, a presença de pulvinos. Os ápices dos lobos são agudos ou acuminados, e a margem foliar é lisa. As nervuras apresentam forte curvatura e tendem a se unir de quatro a seis no ápice de cada lóbulo (Miyake, Akisue & Akisue, 1986).

Lusa (2005) e Lusa e Bona (2009) procederam à análise morfoanatômica comparativa das folhas de duas espécies de *Bauhinia* (*B. forficata* e *B. variegata*) com propriedades terapêuticas semelhantes, tendo verificado que elas diferem morfologicamente em diversos aspectos, tais como forma, pelos, consistência e venação das folhas. Também foram encontradas diferenças na anatomia de pulvinos, pecíolo e limbo (Lusa, 2005; Lusa & Bona, 2009).

Características microscópicas
Miyake, Akisue e Akisue (1986) descrevem características das folhas de *B. forficata* de três regiões.

Região da nervura: a epiderme superior é formada por células irregulares tanto na forma como no tamanho, prevalecendo a presença de células com contorno retangular e alongado no sentido periclinal. Os pelos tectores são simples e curvos. O colênquima aparece logo abaixo da epiderme, sendo constituído por três a quatro fileiras de células providas de espessamento nos cantos. O parênquima fundamental é bem desenvolvido. Pode-se observar a presença de feixes vasculares do tipo colateral em forma de arco, bem como a de pelos tectores (simples e cônicos) e glandulares.

Região do limbo: as células epidérmicas localizadas nessa região possuem contornos aproximadamente poligonal. Em alguns pontos observa-se a presença de estômatos. Na epiderme inferior, observa-se também a presença de pelos tectores simples e cônicos e outros simples e curvos. Pelos tectores unisseriados também são encontrados. A epiderme da seção transversal é constituída por células de contorno retangular e alongado. O mesófilo é representado por três a quatro fileiras de células dispostas em paliçada.

A região do pecíolo: possui, na sua região central, feixes vasculares colaterais em forma de anel. Abaixo dessa região encontra-se a presença do colênquima. A epiderme apresenta características semelhantes às já descritas para o limbo.

Cultivo e propagação
O cultivo de *Bauhinia forficata* é feito com sementes ou pode ser por estaqueamento (Carvalho, 2003). Germinação de até 91% ocorre entre cinco e 35 dias. As mudas atingem porte adequado para plantio aos cinco meses após semeadura. Essa espécie se desenvolve bem em ambiente típico da Mata Atlântica. Em Goiânia não se desenvolve bem, e o Hospital de Medicina Alternativa recorreu à *B. variegata*, bem adaptada àquela região.

Controle de qualidade
Além da autenticidade botânica da espécie, parte usada e pureza do produto comercializado (Melo *et al*., 2004), a verificação de um ou mais marcadores químicos é necessária. O possível uso de kaempferitrina (3,7-diramnosil-kaempferol) como marcador no controle de qualidade de folhas de *B. forficata* (Engel *et al*., 2008; Silva *et al*., 2000)

foi reforçado pela demonstração de que esse flavonol glicosídeo era hipoglicemiante (Jorge *et al.*, 2004; Sousa *et al.*, 2004). Cunha e colaboradores (2010) ressaltam que vários glicosídeos de flavonoides – até as agliconas kaempferol e quercetina – reduzem hiperglicemia. Também o uso como hipoglicemiantes de outras espécies de *Bauhinia* (Peixoto Sobrinho *et al.*, 2012) e de algumas amostras da própria *B. forficata* que não contêm kaempferitrina (Silva & Cechinel Filho, 2002) desqualifica kaempferitrina como marcador único (Marques *et al.*, 2013b), embora seja aparente que ramnosídeos e derivados galoil de quercetina e kaempferol são responsáveis pela ação hipoglicemiante (Santos *et al.*, 2019; Tostes *et al.*, 2019). A análise dos extratos aquosos, portanto, deve se basear na determinação por cromatografia líquida de alta eficiência com detetor de ultravioleta (HPLC/DAD) e espectrometria de ultravioleta, após complexação com cloreto de alumínio, do teor de flavonoides totais com referência especial aos derivados glicosilados de kaempferol e quercetina (Marques *et al.*, 2012, 2013a; Peixoto Sobrinho *et al.*, 2008, 2010, 2012).

Constituintes químicos principais

Bauhinia forficata

Flavonoides

Mono- e di-ramnosídeos de kaempferol (o 3,7-di-*O*-α-L-ramnopiranosil derivado é kaempferitrina) e quercetina predominam na maioria dos acessos da espécie, mas outros glicosídeos presentes, principalmente desses dois flavonóis, compõem um espectro complexo que varia conforme a localidade e a estação (Tostes *et al.*, 2019). As agliconas quercetina e kaempferol também ocorrem (Ferreres *et al.*, 2012; Marques *et al.*, 2012, 2013a; Pinheiro *et al.*, 2006; Pizzolatti *et al.*, 2003; Salgueiro *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2000; Silva & Cechinel Filho, 2002; Sousa *et al.*, 2004; Wirth & Buchholz, 2005). Engel e colaboradores (2008) notam diferenças marcadas entre amostras comerciais de *B. forficata* possivelmente devido a erros de identificação botânica, porém mais provavelmente devido ainda à variação natural observada por Tostes e colaboradores (2019). Diferenças e semelhanças são evidentes nos traçados de HPLC/DAD de Ferreres e colaboradores (2012), que identificaram um total de 39 flavonoides em quatro amostras de *B. forficata* (duas coletadas e identificadas botanicamente e duas comerciais). Eles destacam a ausência de kaempferitrina e a presença de derivados de miricetina e de uma proporção bem maior de derivados de quercetina relativa a kaempferol nas comerciais; apontam a possibilidade de essas comerciais serem derivadas de outra espécie de *Bauhinia*.

A incerteza sobre o papel dos diversos glicosídeos na atividade hipoglicêmica foi observada por Santos e colaboradores (2019), que investigaram duas espécies da Argentina: *B. uruguayensis* e *B. forficata* subsp *pruinosa.* A presença de kaempferitrina como agente antidiabético foi confirmada, mas outros ramnosídeos e derivados galoil de quercetina e kaempferol foram identificados. A quercitrina-3-ramnosídeo também pode conferir a propriedade anti-inflamatória e analgésica dos extratos.

Monoterpenos
Por arraste a vapor: α-pineno (1,5%) com traços de sabineno, β-pineno, β-ocimeno (Duarte-Almeida *et al.*, 2004).

Sesquiterpenos
Um isômero de copaeno (28,8%), β-elemeno (9,7%), β-cariofileno (18,5%), biciclo-germacreno (14%), α-humuleno (11,8%), α-copaeno (5,6%) (Duarte-Almeida *et al.*, 2004).

Triterpenos, esteroides e saponinas derivadas
Fitoesteróis isolados incluem beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, colesterol, estigmastadienona, daucosterol. O triterpeno lupeol e algumas saponinas foram identificados (Silva *et al.*, 2000; Wirth & Buchholz, 2005).

Alcaloides
Wirth e Buchholz (2005) registram a presença de trigonelina em *B. forficata* e também em *B. candicans.* A ocorrência de trigonelina foi também observada em *Bauhinia forficata* var. *pruinosa*, uma variedade utilizada contra diabetes (Toloza-Zambrano, Avello & Fernández, 2015).

Proteases e lectinas
Uma cisteína protease, baupaína, foi identificada nas folhas de *B. forficata* (Andrade *et al.*, 2011, 2012; Silva-Lucca *et al.*, 2014). Uma lectina foi isolada das sementes de *B. forficata* (Silva, L. B. *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2014), mas em outras espécies, como *B. cheilantha* e *B. monandra*, lectinas foram mostradas presentes nas folhas também (Coelho & Silva, 2000; Cruz *et al.*, 2014; Cruz, 2015; Macedo *et al.*, 2008; Sisenando *et al.*, 2009).

Bauhinia candicans
Essa espécie, considerada por alguns autores (Lorenzi & Matos, 2008) uma varieda-

de de *B. forficata*, foi pouco estudada quimicamente, mas os trabalhos de Iribarren e Pomilio (1984, 1985, 1987) revelam a existência de três glicosídeos esteroidais e do alcaloide trigonelina (Iribarren & Pomilio, 1983), uma substância à qual os autores atribuíram a atividade contra diabetes (Zhou, Chan & Zhou, 2012).

Bauhinia variegata

Flavonoides

Nas partes aéreas não lenhosas, foram identificados flavonoides derivados de kaempferol e quercetina parecidos com os encontrados em *B. forficata*, às vezes, entretanto, com metoxilas em posições 4', 5' e 7. Também foram encontrados derivados dos flavonóis hesperidina e naringenina (Rao, Fang & Tzeng, 2008; Silva & Cechinel 2002; Yadava & Reddy, 2001).

Triterpenos e esteroides

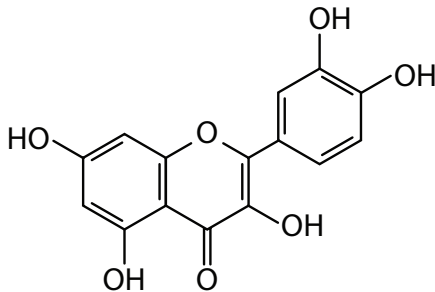
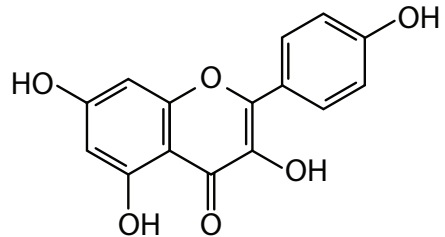
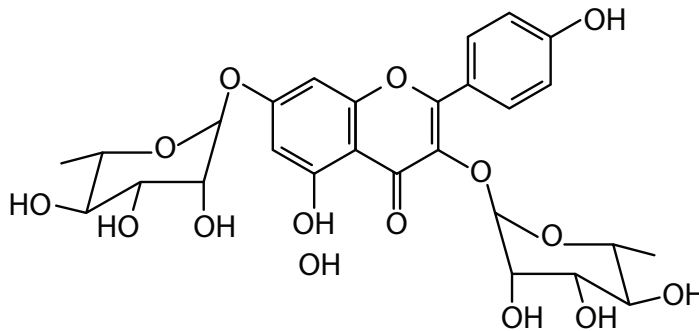
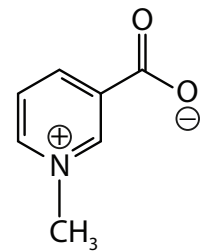
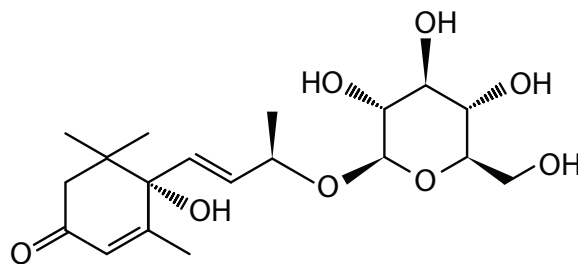
Lupeol, beta-sitosterol (Gupta, Vidyapati & Chuahan, 1980; Mali & Dhake, 2009; Silva & Cechinel Filho, 2002), um glicosídeo e um cinamoil éster de ácido oleanólico (Mohamed, Mammoud & Hayen, 2009; Rao, Fang & Tzeng, 2008).

Sesquiterpenos

Alfa-copaeno (2,9%), β-elemeno (3,4%), β-cariofileno (2,4%), isocariofileno (2,2%), *alo*-aromadendreno (7,4%), germacreno-D (24,7%), γ-elemeno (18,7%), delta-cadineno (8,1%), espatulenol (13,3%), ledeno (7,4%). Esse padrão é bem diferente do das folhas de *B. forficata*. Entretanto, os autores alertam sobre a possível variação intraespécie frequentemente encontrada (Duarte-Almeida, Negri & Salatino, 2004). Roseosídeo, o 9-beta-glucosídeo de megastigmano, um componente ativo contra diabetes, foi identificado por Frankish e colaboradores (2010).

Lectinas

A presença de lectinas que se ligam a açúcares específicos foi demonstrada nas sementes de *B. variegata* (Pinto *et al.*, 2008) como também nas de várias outras espécies do gênero (Cruz, 2015).

Estruturas químicas

Quercetina

Kaempferol

Kaempferitrina
(3,7-di-*O*-α-ramnopiranosil kaempferol)

Trigonelina

Roseosídeo

Usos medicinais

Usos tradicionais

O uso medicinal de *Bauhinia* spp. foi descrito por Martius (1854) e por Ameilda Pinto, Camara e Almeida Pinto (1873), mas estes autores não citam o uso no controle de hi-

perglicemia. Este, atualmente o principal emprego da planta, era conhecido de Juliani (1929, 1932), que conduziu um ensaio clínico em 1929 confirmando o efeito.
O uso clínico de *Bauhinia forficata* por Juliani (1929, 1931, 1941) com resultados positivos foi seguido por duas pesquisas clínicas subsequentes com resultados negativos (ver seção *Ensaios clínicos*, a seguir), embora o uso em postos de saúde e Farmácias Vivas continue no Brasil e em outros países sem que se registre negatividade dos resultados (Mors, Rizzini & Pereira, 2000; Nogueira & Sabino, 2012; Ríos, Gil & Hidalgo, 2003; Silva, M. I. G. *et al.*, 2006, 2012; Trojan-Rodrigues *et al.*, 2012). Como mencionado, outras espécies de *Bauhinia* também têm uso tradicional como hipoglicemiante (Macedo & Ferreira, 2004).

Usos descritos em farmacopeias e documentos oficiais
Nenhuma das espécies de *Bauhinia* figurava dos documentos oficiais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), válidos em 2011, mas *B. forficata* e *B. variegata* aparecem na Renisus, uma lista de plantas compilada pelo Ministério da Saúde, de interesse do Sistema Único de Saúde (SUS) (Carvalho, 2011; Marques *et al.*, 2012).
O uso de *B. forficata* para tratamento de diabetes mellitus figura em três patentes em World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) (Souza *et al.*, 2018).

Farmacologia
Há várias revisões da química e da farmacologia de *Bauhinia* spp. (Cechinel Filho, 2009; Maffioletti *et al.*, 2012; Mali & Dhake, 2009; Silva & Cechinel Filho, 2002).

Atividade em diabetes

a. Causas de diabetes tipo 2

A variabilidade dos resultados clínicos diante de um quadro essencialmente positivo nos ensaios pré-clínicos possivelmente decorre da multiplicidade de causas de diabetes tipo 2 (Khan & Pessin, 2002), que, além de secreção insuficiente de insulina pelas células beta das ilhotas Langerhans do pâncreas, incluem a chamada resistência à insulina, que pode resultar da falta de reconhecimento pelas células do músculo, adiposas ou hepáticas, pelas proteínas receptoras de insulina. Essa resistência pode prejudicar a absorção da glicose através das membranas dessas células ou, pela ação de glucagons, resultar em liberação de glicose para a corrente

sanguínea, a partir de glicogênio, ou por síntese, aumentando a glicemia. Segundo Kumar e colaboradores (2012), o efeito de um extrato da casca de *B. variegata*, efeito esse semelhante ao da metformina, ocorria na primeira dessas etapas, ou seja, na absorção de glicose pelas células. Por sua vez, Fernandez-Peña e colaboradores (2008), trabalhando com o extrato aquoso das folhas de *Bauhinia monandra*, usando uma cultura de fígado de animais normais na presença de adrenalina ou de di-butil-adenina monofosfato cíclico, estimuladores da glicogenólise no fígado, reconheceram o impedimento da liberação de glicose pelo fígado como o local de ação. Outros fatores envolvem a secreção de adiponectina (Tzeng *et al*., 2009; Ukkola & Santaniemi, 2002) e das incretinas (GLP-1 e GIP) (monografia da Bristol-Myers-Squibb, 2011). A nefropatia associada a diabetes tipo 2 é outro fator agravante da doença (Marussi *et al*., 2003).

b. Modelos

Nos trabalhos realizados com animais, a hiperglicemia é induzida por inativação das células beta do pâncreas, pela injeção de estreptozotocina ou aloxano induzindo um quadro semelhante ao da diabetes tipo 1 (Etuk, 2010; Kirsten, Sesterheim & Saitovitch, 2010; Lerco *et al*., 2003; Sato *et al*., 2006). No entanto, a inativação das células beta parece não ser irreversível, e Koti e colaboradores (2009), que empregaram aloxano, demonstraram – por histopatologia do pâncreas, após administração do extrato das cascas de *B. variegata* – que houve a quase total restauração das ilhotas de Langerhans.

c. Efeitos observados em animais de laboratório

Quatro substâncias, ou classes, que reduzem hiperglicemia e o teor de hemoglobina glicada em animais foram identificadas em espécies de *Bauhinia* de uso popular para diabetes. Em primeiro lugar, foram identificados glicosídeos dos flavonóis kaempferol e quercetina, em que o açúcar ligado é normalmente ramnose ou rutinose (ramnose-glucose); em segundo lugar, o alcaloide trigonelina; em terceiro, uma proteína semelhante ou idêntica à insulina; e finalmente, um glicosídeo do sesquiterpeno estigmastadieno. Os critérios de atividade antidiabética, além dos níveis de glicemia e hemoglobina glicada, em alguns estudos incluíam teores de colesterol, triglicerídeos, lipídeos e insulina no plasma (Koti *et al*., 2009), de óxido nítrico no plasma, de malondialdeído e das enzimas catalase, superóxido dismutase e glutationa peroxidase no pâncreas (Adewole *et al*., 2007), e ainda diurese e glicosúria (Fuentes, Arancibia-Avila & Alarcón, 2004).

d. Extratos brutos de Bauhinia spp.

Há numerosos trabalhos que demonstram a ação hipoglicemiante em animais em que o diabetes foi induzido. Os estudos incluem extratos e frações de *B. forficata* (Cunha *et al*., 2010; Curcio *et al*., 2012; Khalil, Pepato & Brunetti, 2008; Lino *et al*., 2004; Marques *et al*., 2013b; Pepato *et al*., 2002, 2004, 2010; Silva, F. R. M. B. *et al*., 2002); com *B. forficata* var. *pruinosa* (Ferreres *et al*., 2012); *B. variegata* (Azevedo *et al*., 2006; Frankish *et al*., 2010; Hassan, Hadi & Ahmed, 2014; Kumar *et al*., 2012; Ríos, Gil & Hidalgo, 2003; Thiruvenkatasubramaniam & Jayakar, 2010); *B. candicans* (Fuentes, Arancibia-Avila & Alarcón, 2004; Lemus *et al*., 1999) e outras espécies de *Bauhinia* (Kumar *et al*., 2005; Menezes *et al.,* 2007; Silva & Cechinel Filho, 2002). O extrato aquoso das folhas de *B. variegata* mostrou eficácia em ambos os tipos de diabetes (tipos I e II), em testes *in vivo*, em ratos, na dose 250, 500 e 1.000mg/kg (Kulkami & Garud, 2016).

Os trabalhos de Azevedo e colaboradores (2006) e Rashid (2014) levantam a hipótese de que esse efeito, pelo menos em parte, é devido a uma proteína análoga à insulina presente na planta e protegida de degradação no intestino por um inibidor de protease presente no extrato.

Damasceno e colaboradores (2004) e Volpato e colaboradores (2008), do mesmo laboratório, trabalhando com ratas prenhes tratadas com estreptozotocina (STZ, 40mg/kg), não acharam redução da glicemia com o extrato das folhas de *B. forficata*, administrado por via oral ou por gavagem. Esse resultado anômalo podia se relacionar com a prenhez dos animais ou à total falta de células beta responsáveis pela secreção de insulina. Em contraste, Pepato e colaboradores (2002), que administraram o decocto aquoso das folhas de *B. forficata* na água de beber durante 31 dias, observaram a redução de glucose na circulação e na urina.

Koti e colaboradores (2009), Kumar e colaboradores (2012) e Kumar e colaboradores (2005) estudaram o efeito de extratos das *cascas* de *B. variegata* feitos com etanol ou etanol-água 50%, e a redução da glicemia foi observada em ratos tornados diabéticos com aloxano. Kumar e colaboradores (2012) distinguem a diferença entre a ação hipoglicêmica das folhas e a anti-hiperglicêmica da casca, esta semelhante a ação de metformina, e ressaltam que enquanto nas folhas uma proteína análoga à insulina pode ser responsável, esse não seria o caso com as cascas.

e. Flavonoides e outros fenólicos

Em animais tratados com aloxano, 50mg/kg, intravenoso – uma dose que, pelas observações citadas por Koti e colaboradores (2009), permitiria a regeneração das células beta –, a kaempferitrina restaurou a glicemia ao nível normal (Jorge *et al*.,

2004; Sousa *et al*., 2004). Tzeng e colaboradores (2009) mostraram que kaempferitrina reativava a via clássica de transdução de insulina, que depende da translocação de GLUT 4 à membrana celular e à secreção de adiponectina, hormônio proteico supressor de eventos que conduzem à diabetes tipo 2 (Khan & Pessin, 2002; Ukkola & Santaniemi, 2002). Quando F. R. M. B. Silva e colaboradores (2002) usaram aloxano (70mg/kg, intravenoso), o extrato butanólico de *B. forficata* reduziu a hiperglicemia em aproximadamente 21% em duas horas, uma redução subsequentemente atribuída à kaempferitrina (Sousa *et al*., 2004). É evidente, com base em alguns dos estudos citados, como os de Ferreres e colaboradores (2012) e Salgueiro e colaboradores (2013), que outros flavonóis glicosídeos e suas agliconas encontradas nas folhas também devam contribuir para a ação antidiabética dos extratos.

Entre as agliconas existentes em *Bauhinia* spp., a quercetina (25mg/kg, intraperitoneal), administrada a ratos três dias antes de estreptozotocina (STZ, 75mg/kg, intraperitoneal) e continuada durante trinta dias, inibiu a ação da STZ sobre as células beta, manteve a glicemia e a insulina nos níveis normais, efetivamente anulando outros efeitos da diabetes induzidos por STZ (Adewole, Caxton Martins & Ojewole, 2007). A proteção contra STZ por quercetina também foi observada por Kim e colaboradores (2011). Embora a quercetina nesses estudos não seja proveniente de *Bauhinia* spp., a sua ação suporta a evidência dos estudos citados. É significante que, no estudo de Adewole, Caxton Martins e Ojewole (2007), os ratos tratados somente com estreptozotocina mantiveram uma concentração pequena de insulina no plasma (3,6 microU/ml contra 9,6 microU/ml no controle), indicando um possível paralelismo com as observações citadas de Koti e colaboradores (2009), em ratos tratados com aloxano.

O extrato das folhas de *B. forficata* apresenta propriedades hipoglicêmica e antioxidante capazes de minimizar os efeitos de bisfenol-A (BPA), um aditivo usado em embalagens plásticas e que contamina os alimentos nelas armazenados. Também o extrato reduz os níveis de glicose induzidos por esse produto e previne outros efeitos metabólicos em animais expostos ao BPA relacionados a alterações no conteúdo de glicogênio hepático, níveis de triacilglicerol, colesterol, LDL e VLDL (lipídeos de baixa e muito baixa densidade) (Pinato *et al*., 2019).

f. Trigonelina

Iribarren e Pomilio (1983) atribuíram o efeito hipoglicêmico de *B. candicans*, uma espécie próxima da *B. forficata*, ao alcaloide trigonelina, um alcaloide cuja atividade anti-hiperglicêmica já era conhecida a partir da sua ocorrência em *Trigonella*

foenum-graecum (Al-Khateeb *et al*., 2012; Yoshinari & Igarashi, 2010; Zhou, Chan & Zhou, 2012). Zhou, Chan e Zhou (2012) e Zhou e Zhou (2012) mostraram que a trigonelina restaurava os níveis normais de vários fatores que são alterados em diabetes. Tais fatores incluíam coglicemia, insulina sérica, índice de sensitividade à insulina, lipídeos, peso corporal, condução pelo nervo ciático, nocicepção e os níveis de uma série de receptores proteicos e enzimas. Efeitos semelhantes foram observados por Yoshinari e Igarashi (2010).

g. Roseosídeo

Frankish e colaboradores (2010) isolaram das folhas secas de *B. variegata* variedade *candida* Voidt, roseosídeo, o glicosídeo de um sesquiterpeno, derivado de megastigmano, e mostraram que ele estimulava a secreção de insulina *in vitro*, por células β-pancreáticas da linhagem celular INS-1. Relataram que tal substância, por meio desse aumento da atividade das células β, reforça as diversas atividades insulina-dependentes das outras classes de componentes hipoglicemiantes presentes.

h. Proteína análoga à insulina

As folhas de *Bauhinia variegata* contêm uma proteína análoga à insulina que reduz, por injeção endovenosa, a glicemia em animais com diabetes insulina-dependente, de maneira equivalente à insulina porcina (Azevedo *et al*., 2006; Rashid, 2014). A existência de tais proteínas análogas à insulina é conhecida em várias fontes naturais (Silva, L. B. *et al*., 2002; Venâncio *et al*., 2003; Xavier Filho *et al*., 2003), entre elas plantas pertencentes à família Fabaceae (Komatsu & Hirano, 1991) e Poaceae, em que podem ter outra função (Oliveira *et al*., 2009). Embora as enzimas proteolíticas do sistema gastrointestinal não permitam a essas proteínas tipo insulina, administrada via oral, alcançar a corrente sanguínea (Silva *et al*., 2003), Rashid (2014) opina que a presença de inibidores de proteases em várias espécies de *Bauhinia*, a qual foi demonstrada por Oliva e Sampaio (2009), protege a proteína análoga de insulina da ação dessas enzimas, permitindo-as alcançar a circulação. Assim, Hassan, Hadi e Ahmed (2014) consideraram que o efeito hipoglicemiante significativo do extrato alcoólico de *B. variegata* em camundongos tornados diabéticos por aloxano (450mg/kg em quatro dias) pudesse ser devido a um componente tipo insulina.

i. Papel de antioxidantes

Muitos dos efeitos patológicos associados à diabetes são relacionados à presença de espécies reativas de oxigênio (ROS). A atividade antioxidante dos extratos das

folhas de *B. forficata* tem sido descrita por diversos autores (Ferreres *et al*., 2012; Khalil, Pepato & Brunetti, 2008; Salgueiro *et al*., 2013, 2016; Souza *et al*., 2009). Salgueiro e colaboradores (2016) estudaram os efeitos do chá de *B. forficata* subsp. *pruinosa* sobre o estresse oxidativo e danos ao fígado em camundongos induzidos por estreptozotocina (STZ) e mantidos sem tratamento por trinta dias. Os animais diabéticos apresentaram altos níveis de NQO-1 (NADPH quinona oxidoreductase1) no pâncreas, aumento de níveis de ROS e peroxidação lipídica no fígado, e decréscimo na atividade catalase (CAT). O tratamento com o chá de *B. forficata* normalizou todos esses parâmetros. O estresse oxidativo elevado mostrou ser um potencial mecanismo envolvendo danos ao fígado nas condições hiperglicêmicas. Alguns desses danos não puderam ser restaurados nos 21 dias de tratamento com o extrato de *Bauhinia* na água de beber, pois o tratamento não normalizou hiperglicemia, peso corpóreo, aspartato aminotransferase, carbonilização de proteínas, níveis de NPSH (tióis não proteicos) ou a atividade de delta--ALA-D (δ-aminolevulinato desidratase).

Khalil, Pepato e Brunetti (2008) mostraram o efeito antioxidante da decocção aquosa das folhas da *B. forficata* mediante a descolorização do cátion radical do ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazoline-6-sulfônico) (ABTS), a eliminação do radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$) e a atividade da enzima mieloperoxidase (MPO). Ferreres e colaboradores (2012) trabalharam com o chá das folhas de *B. forficata* subsp. *pruinosa* e mostraram a atividade antioxidante pela redução da peroxidação de lipídeos e pela oxidação de tióis (SH) em eritrócitos humanos expostos a uma alta concentração de glicose. O sequestro de radicais livres foi observado no ensaio com 2,2-diphenyl-1-picrilhidrazil (DPPH). Foi constatada a propriedade quelante de ferro (Fe++), agente envolvido na criação de radicais oxidantes pela reação de Fenton (Salgueiro *et al*., 2013). Tanto *B. forficata* como *B. variegata* se mostraram mais ativas no ensaio com DPPH do que outras espécies examinadas, e eram eficazes na inibição de radicais NO e $O_2^{\bullet -}$. Sayago e colaboradores (2013) avaliaram a atividade antioxidante dos extratos das folhas de ambas as espécies em ensaios TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*) e DPPH. Os autores concluíram que os flavonoides quercetina e kaempferol e seus derivados são responsáveis pela ação antioxidante e que eles são mais predominantes em *B. variegata* do que em *B. forficata* (Adewole, Caxton Martins & Ojewole, 2007; Ferreres *et al*., 2012; Jorge *et al*., 2004; Kim *et al*., 2011; Meneses *et al*., 2007; Pinheiro *et al*., 2006; Salgueiro *et al*., 2013; Sousa *et al*., 2004; Tzeng *et al*., 2009; Yamasaki *et al*., 2011; Zanatta *et al*., 2008).

A atividade antioxidante de extratos de *Bauhinia* spp. tem sido ligada a finalidades outras que hiperglicemia (Miceli *et al*., 2016; Mohsin *et al*., 2017). Miceli e colaboradores (2016), por exemplo, destacaram a capacidade sequestradora de radicais livres em conexão com a atividade antitumoral (ver a seguir). Mohsin e colaboradores (2017) destacaram o valor do extrato como antioxidante tópico para cosméticos e produtos farmacêuticos em geral.

Atividades enzimáticas que afetam a glicemia

Além do efeito antidiabético decorrente da indução de enzimas protetoras contra efeitos oxidativos e de radicais livres pela administração da quercetina, já citado, há uma proteinase, baupaína, semelhante à papaína, isolada de folhas de *B. forficata* por Andrade e colaboradores (2011, 2012). Ela provoca a liberação de bradicinina do cininógeno de alto peso molecular humano (HMWK). Esta, por sua vez, estimula a secreção de insulina (Saito *et al*., 1996; Yang, Chao & Hsu, 1997; Yang & Hsu, 1995, 1997). Andrade e colaboradores (2011) opinam que esse estímulo contribua para a ação antidiabética de *B. forficata*.

A alfa-glucosidase age no processo digestivo de carboidratos para produzir glicose. Assim, os inibidores dessa enzima podem retardar a digestão de carboidratos ingeridos na dieta e assim suprimir a hiperglicemia pós-prandial. O extrato hidrometanólico de *B. forficata* subsp. *pruinosa* inibe α-glucosidase em maneira dose-dependente, com valores próximos da acarbose, droga específica para esse fim (Ferreres *et al*., 2012). Hago e colaboradores (2019) também observaram a inibição da enzima alfa-glucosidase, e o consequente efeito antidiabético, com um extrato padronizado das folhas de *B. variegata* (250 e 500mg/kg) em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ).

Atividade em acetilcolinesterase

Uma baixa atividade inibidora de acetilcolinesterase tem sido descrita por Ferreres e colaboradores (2012) para extrato hidrometanólico da parte aérea de *B. forficata* e *B. forficata* var *pruinosa*, e por Santos e colaboradores (2011) por extrato hexânico das flores de *B. variegata*, *B. variegata* var *candida* e *B. ungulata*. Essa atividade poderia indicar um uso potencial na prevenção da doença de Alzheimer, condição associada à falta de acetilcolina nas sinapses de neurônios colinérgicos.

Atividade antifúngica

Silva e Cechinel Filho (2002) testaram vários extratos obtidos de folhas, caule e casca de *B. forficata* contra os fungos e leveduras *Candida albicans*, *C. tropicalis*,

Saccharomyces cerevisiae, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatis* e *Aspergillus niger*, não tendo encontrado atividade útil. Em relação aos fungos dermatófitos *Trichophyton rubrum* e *Epidermophyton floccosum*, o extrato com diclorometano das cascas apresentou alguma atividade antifúngica, com concentração inibitória mínima (MIC) de 500µg/ml e, no caso de *T. mentagrophytes*, com MIC de 1.000µg/ml.
Em contraste, trabalhando com o extrato hidroetanólico das folhas, Alves e colaboradores (2017) observaram uma boa atividade contra *C. albicans* com MIC = 15,62µg/ml. O extrato também inibiu a adesão em biofilme.

Atividade antibacteriana
Mishra e colaboradores (2013), usando o método de difusão radial em ágar, reportam que o extrato etanólico das folhas de *B. forficata* inibiu o crescimento das bactérias: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp. e *Pseudomonas* spp. A tintura das folhas de *B. forficata* mostrou atividade microbicida, após incubação por 48 horas, contra todos os patógenos, entre eles *Streptomyces* spp., em um biofilme criado *in vitro* com amostras de saliva de voluntários (Ferreira Filho *et al*., 2018).
Outros autores acharam a atividade antibacteriana em *B. forficata* e *B. variegata* fraca ou nula (Silva & Cechinel Filho, 2002; Martinez *et al*., 2011).
O extrato etanólico das folhas de *B. forficata* reduziu a resistência de *Staphylococcus aureus* à norfloxacina (Sousa *et al*., 2019). Essa cepa de *S. aureus* produz a bomba de efluxo NorA, que não permite à norfloxacina penetrar na célula. Os autores sugerem que o extrato inibe a bomba NorA, reduzindo a concentração mínima eficaz (MIC) de norfloxacina em 87,5%, e assim pode ser usado em combinação com norfloxacina para o tratamento de infecções causadas por *S. aureus* multirresistente.

Atividade anti-inflamatória e analgésica
Mohamed, Mammoud e Hayen (2009) descreveram a atividade antinociceptiva em camundongos de uma saponina de ácido oleanólico, isolada do extrato metanólico das folhas de *B. variegata*, no teste da placa quente e das contorções induzidas pela injeção de ácido acético, e mediram a ação anti-inflamatória pela injeção de carragenina na pata traseira. O efeito anti-inflamatório foi também demonstrado em camundongos infectados por *Schistosoma mansoni*. Em geral, os melhores resultados foram obtidos com a dose de 200mg/kg comparados com indometacina (20mg/kg), aspirina (100mg/kg) ou morfina (10mg/kg).
Os mecanismos envolvidos na ação anti-inflamatória foram investigados *in vitro*, em macrófagos murinos medindo o grau de inibição de óxido nítrico, fator necrose tu-

moral (TNF-alfa) e interleucina IL-12 (Rao, Fang & Tzeng, 2008). Responsáveis pela inibição, incluíam cinco derivados dos flavonóis quercetina e kaempferol, a flavanona hesperidina (a maioria dos flavonoides na faixa de 50 micromolar) e um éster cinâmico de ácido oleanólico (12,5 micromolar).

Atividade diurética

Segundo Silva e Cechinel Neto (2002), foi constatada a atividade diurética a partir da tintura de *B. forficata* em confirmação do uso popular para esse fim (Pizzolatti *et al*., 2003).

O extrato das folhas de *B. forficata* e kaempferitrina foi testado em ratos normotensivos e hipertensivos, em modelo de diurese. O tratamento via oral, com infusão aquosa, extrato metanólico, frações de triclorometano, acetato de etila/butanol, aumentou de maneira significativa o volume urinário e os níveis de eletrólitos. A kaempferitrina realçou a creatinina urinária e a excreção de prostaglandina E2, sem modificar os níveis de cálcio. Os resultados sugerem que a kaempferitrina apresente propriedades diuréticas e natriuréticas (Souza *et al*., 2017).

Atividade antitumoral e antiproliferativa

Dois estudos da atividade antitumoral de um extrato etanólico do caule de *B. variegata*, *in vivo*, em camundongos mostraram ação contra o carcinoma Ehrlich ascítico (Rajkapoor, Jayakar & Mrugesh *et al*., 2003a) e contra o linfoma ascítico de Dalton (Rajkapoor, Jayakar & Mrugesh, 2003b). Em ambos os modelos, o tempo de sobrevida dos animais foi aumentado, e no modelo Ehrlich ascítico, evitou-se a formação de tumores sólidos, e alterações de parâmetros hematológicos foram controladas.

Rajkapoor e colaboradores (2006) também mostraram que o mesmo extrato na dose de 250mg/kg via oral inibe a indução de tumores no fígado em ratos tratados com N-nitrosodietilamina. Não houve alterações nos níveis séricos de enzimas indicadores de alterações da função hepática. Em testes *in vitro*, Rajkapoor e colaboradores (2006) constataram a citotoxicidade do extrato etanólico do *caule* de *B. variegata* contra tumores epiteliais da laringe humana (HEp2) e de câncer de mama humano (HBL-100). Em um estudo com camundongos machos (C57BI) em que papilomas de pele foram induzidas pela aplicação de 7,12-dimetilbenz-[a]-antraceno (DMBA), o tratamento via oral com o extrato metanólico das folhas frescas de *B. variegata* nas doses 500 e 1.000mg/kg, durante trinta dias, resultou em uma demora no aparecimento dos papilomas e uma redução do seu número. Paralelamente, observou-se um aumento de tempo de vida (Agrawal & Pandey, 2009). Essa atividade é evidentemente associada à ação antioxidante do extrato (Pandey, Agrawal & Maheshwari, 2012). Mishra e cola-

boradores (2013) também estudaram a atividade citotóxica contra diversas linhagens de células cancerosas. O extrato aquoso das folhas de *B. variegata* apresentou atividade contra linhagens de células cancerosas de vários órgãos, tais como ovário (IGR-OV-1), próstata (DU-145), mama (MCF-7) e leucemia (THP-1), com uma atividade inibitória de 90-99%. Um extrato com acetato de etila inibiu tumores das últimas duas dessas linhas.

Santos e colaboradores (2018) mostraram vários efeitos *in vitro*, citotóxicos e antimetásticos, de uma fração do extrato do caule de *B. variegata candida*, em células humanas de câncer cervical (HeLa) e mononuclear sangue periférico (PBMCs). O efeito é relacionado à inibição da atividade de extracelular matrix metaloproteinases (MMP-2 e MMP-9), associadas estas à migração de células tumorais. A morte de células tumorais também resultou da ativação de caspase-3, de uma proteína associada a receptores (RIP, receptor-interacting protein 1) e TNF-R1, um receptor essencial para apoptose induzida por TNF, fator de necrose tumoral. Os autores sugerem que essa fração de *B. variegata* tem potencial como inibidor de metástase em câncer cervical, uma forma de câncer com alta letalidade.

Do extrato etanólico das folhas de *B. forficata*, Lim e colaboradores (2006) isolaram uma substância, HY52, pela qual propuseram a estrutura de uma N_1 amino-(C_{17}-alquil-oxi)-N_1-hidroxilamina, que inibia o crescimento de células do carcinoma humano (HeLa) e induzia apoptose. Descreveram uma cadeia de efeitos inibitórios do ciclo celular, um dos quais também figura na ação antiproliferativa de células de câncer de mama humanas (MCF7), provocada por uma de duas lectinas isolada das sementes de *B. forficata* (Silva, M. C. C. *et al.*, 2012, 2014; Silva Pinto *et al.*, 2019). Essas lectinas, denominadas, BfLs I e II, inibiam várias linhas de tumor, apresentando reduções de proliferação até 93% em câncer colorretal HT-29 à concentração de 100 microg/microL (Silva Pinto *et al.*, 2019).

Miceli e colaboradores (2016) também evidenciaram o potencial do extrato hidroalcoólico das folhas de *B. forficata* e dos flavonoides nele presentes na inibição do crescimento de células cancerígenas. O extrato não demonstrou toxicidade para *Artemia salina* nem em linfócitos humanos normais.

Atividade contra distúrbios intestinais em quimioterapia de câncer

Cechinel-Zanchett e colaboradores (2019b) analisaram os efeitos preventivos de fração das folhas de *B. forficata*, rica em flavonoides, especialmente a kaempferitrina, contra intoxicação intestinal. Realizaram testes *in vitro* em células intestinais expostas a irinotecan, um agente antitumoral, e depois *in vivo* em camundongos tratados com irinotecan, que provocou neles mucosite e consequentemente diarreia, com danos his-

tológicos e outras alterações. A fração (100mg/kg, via oral), principalmente da kaempferitrina, mostrou potencial em prevenir e atenuar a severidade intestinal da mucosite durante o tratamento de quimioterapia.

Atividades antipeçonhentas

Em experiências *in vitro*, o extrato aquoso das partes aéreas de *B. forficata* neutralizou a atividade coagulante induzida pelos venenos, ou frações isoladas deles, de *Bothrops jararacuçu* e *Crotalus durissus terrificus*, mas foi incapaz de neutralizar a hemorragia provocada pelo veneno de *B. jararacuçu* (Oliveira *et al*., 2005).

O extrato das folhas de *B. forficata*, apesar de antagonizar alguns efeitos do veneno do escorpião *Tityus serrulatus*, ao mesmo tempo aumenta a letalidade dele (Vasconcelos *et al*., 2004).

Atividade sobre o sistema nervoso central

O uso crônico de antipsicóticos pode provocar distúrbios nos movimentos orofaciais conhecidos como discinésia tardia, caracterizada por movimentos repetitivos e involuntários de boca, face, língua e, algumas vezes, dos membros superiores e da musculatura do tronco. Esses problemas são irreversíveis na maioria dos casos e provocados pelo aumento de radicais livres em determinadas áreas do cérebro. Ratos tratados a cada 28 dias, durante 16 semanas, com decanoato de haloperidol lenta liberação (38mg/kg intramuscular, equivalente a haloperidol 1mg/kg/dia), exibiram movimentos involuntários de mastigação.

O tratamento diário com o decocto (2,5g pó das folhas/L de *B. forficata*, equivalente a 250 a 300mg/kg/dia) como água de beber reduziu parcialmente esse efeito, assim protegendo-os do aparecimento da discinésia orofacial induzida pelo haloperidol (Peroza *et al*., 2013).

Atividade cardiovascular

Cechinel-Zanchett e colaboradores (2019a) mostraram que preparações obtidas com folhas de *B. forficata* podem representar uma estratégia complementar em doenças cardiovasculares. Em investigação do efeito vascular do extrato em anéis da aorta de ratos, a fração butanólica mostrou efeito vasorrelaxante. Kaempferitrina e kaempferol têm importante papel nos efeitos observados com a fração.

Atividade sobre o sistema genital masculino

Um estudo do efeito do extrato etanólico das folhas de *B. forficata* (0,1ml/10g) em ratos machos, doses em dias alternados, mostrou algumas alterações em níveis de colesterol

e tissulares nos órgãos genitais. Os efeitos observados não parecem ser significantes do ponto de vista toxicológico. No curso do estudo ácido trans cafeico, liquiritigenina, galocatequina e 2,4,6-trihidroxifenantren-2-glicosídeo, foram identificados (Sampaio *et al*., 2019).

Toxicologia

Uma série de trabalhos revela a baixa toxicidade decorrida do uso de *B. forficata*. Por exemplo, a revisão de Silva e Cechinel (2002c) indica que o extrato bruto de *B. forficata* nas doses de 0,5 a 5,0g/kg, administradas por via oral, não apresenta qualquer efeito tóxico.

Estudos experimentais realizados com ratos normais e diabéticos, tratados com o decocto aquoso das folhas de *B. forficata* (150g/l) como água de beber, durante 33 dias, não evidenciaram qualquer efeito tóxico mensurável durante o prazo em que o trabalho foi conduzido (Pepato *et al*., 2004, 2010).

A avaliação da administração do extrato de raízes, cascas, flores e folhas de *B. forficata* na gravidez e na lactação de ratas demonstrou que ele não induziu qualquer efeito teratogênico durante esse período, exceto uma ligeira diminuição de peso corporal (Mello & Bertazolli Filho, 1990). Damasceno e colaboradores (2004), após tratarem ratas diabéticas e prenhes com extrato aquoso de *B. forficata*, observaram aumento de glicogênio hepático e da atividade de glutationa reduzida (GSH) e decréscimo da incidência de malformações e anomalias viscerais e de ácido úrico circulante, sugerindo uma ação sobre o sistema de defesa contra oxidantes.

A mutagenicidade e os efeitos citotóxicos (*in vivo* e *in vitro*) da infusão de *B. candicans* sobre o ciclo celular e cromossomas foram avaliados por Camparoto e colaboradores (2002). O extrato testado foi preparado por infusão das folhas *in natura*, em duas concentrações: uma concentração normal, que é utilizada popularmente (0,465mg/ml), e a outra dez vezes esse valor (4,65mg/ml). A baixa concentração de *B. candicans* não apresenta efeitos mitóticos em células, porém quando é testada na alta concentração de 4,65mg/ml, são encontrados efeitos mitóticos, em comparação com o controle negativo. Em células de medula óssea de ratos, a infusão não produz aumento no número de alterações nos cromossomas ou na divisão celular em comparação com o controle. Os resultados demonstram que o consumo da infusão deva ser utilizado com cautela, sempre seguindo exatamente os métodos tradicionais de preparação, especialmente no que diz respeito à concentração de infusões e à duração do tratamento, a fim de que as infusões tenham os efeitos farmacológicos desejados, sem toxicidade.

Ecker e colaboradores (2015), constatando que o extrato aquoso das folhas de *B. forficata* induziu modificações na atividade mitocondrial, concluíram que o extrato poderia representar risco à saúde humana, uma conclusão contrária à dos demais autores citados.

Antimutagênico
Em estudos *in vitro* em células de medula óssea e *in vivo* em ratos, uma infusão aquosa de *B. forficata* mostrou ação antimutagênica, indicando que o extrato pode ser benéfico para a saúde (Dusman *et al.*, 2013).

Ensaios clínicos em diabetes

Hipoglicemia
A atividade antidiabética das folhas de *B. forficata* em ensaio clínico foi descrita pela primeira vez por Juliani em 1929 (Juliani, 1929, 1931, 1941). Costa (1942), em vista dessas observações clínicas que apresentam evidência bem fundamentada, salienta que pode parecer estranha a não inclusão da planta nas farmacopeias. A observação de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde no interior do Rio Grande do Sul indicou que um grupo de indivíduos com diabetes tipo 2 que fazia uso da infusão de *Bauhinia forficata* (dose e regime não registrados) mostrava, em um acompanhamento de 75 dias, uma redução estatisticamente significante da glicemia (131,8mg/dl a 110,5mg/dl), enquanto em outro grupo que não tomava nenhuma fitoterapia não havia alteração da glicemia (Moraes *et al.*, 2010).
Em um ensaio clínico, 16 pacientes com diabetes tipo 2 e dez indivíduos normais tomaram nas três refeições a infusão de 1g de folhas secas de *B. forficata*, totalizando 3g/dia (Russo *et al.*, 1990). Os autores não acharam diferença significativa entre os tratados e os controles. Outro resultado clínico negativo é registrado por Pozzobon e colaboradores (2012), que não definem a dose em peso e volume com precisão (uma colher de sobremesa em uma xícara, três vezes ao dia, durante dez meses). Um terceiro estudo clínico foi realizado por Heller e colaboradores (2013), nas mesmas localidades e com a mesma posologia que a de Pozzobon e colaboradores (2012), tratando com um chá de folhas de *B. forficata*, três vezes ao dia, 31 pacientes, de idade média 64 anos, 13 deles com diabetes tipo 2 e 18 sem, e mantendo sem tratamento 23 indivíduos semelhantes como controles. Os autores concluíram que o tratamento resultou em uma redução estatisticamente significante da pressão diastólica e do índice de massa corporal, enquanto nos não tratados não houve variação desses fatores. Não foi observada redução da glicemia, embora se admitisse que a redução de peso poderia con-

tribuir para uma eventual melhoria da condição diabética. Esses resultados negativos contrastam com a abundância de dados pré-clínicos positivos (Heller *et al.*, 2013). As divergências podem decorrer de diferenças de condições de administração, regime e qualidade ou maneira de preparo da matéria-prima (Marques *et al.*, 2013b). Os ensaios clínicos citados não registram análises do material vegetal utilizado. Marques e colaboradores (2013b) comentam o fato de existirem múltiplas causas de diabetes tipo 2 e que a ação de extratos de *B. forficata* evidentemente não decorre da estimulação da liberação de insulina, mas de outro ponto no metabolismo da glicose (Caricati-Neto, Pereira & Bastos-Ramos, 1985). Os fatores que afetaram os pacientes investigados no ensaio de Russo e colaboradores (1990) não foram suficientemente esclarecidos, embora nos ensaios de Pozzobon e colaboradores (2012) e Heller e colaboradores (2013) a ocorrência de obesidade generalizada fosse registrada.

Toloza-Zambrano, Avello e Fernández (2015) examinaram o efeito da infusão de *B. forficata* var. *pruinosum* sobre 11 pacientes diabéticos e quatro pré-diabéticos durante três meses. A infusão preparada no laboratório a 0,15% de folhas secas em 1l água fervente continha 2,8microg/ml de rutina e 2,87microg/ml de trigonelina, e pela dose recomendada aos pacientes, daria uma dose diária de 1,36 a 2,73mg de rutina e 2,16mg de trigonelina. Os autores reconheciam a variabilidade dessas doses, tanto pela variação de conteúdo na planta como pelo fato de que os pacientes prepararam a sua própria dose com uma colher de chá de folhas secas moídas em 1l de água fervente, deixada em repouso por 15 minutos. Tomaram uma xícara da infusão três vezes ao dia. Houve uma redução estatisticamente significante de 0,5% no teor de hemoglobina glicosilada (HbA1c, um indicador de hiperglicemia) e de 160,6 a 146,5mg/dl da glicemia em jejum. Os autores consideraram o uso da planta válido como tratamento complementar para diabetes.

Apesar dos resultados dissonantes dos ensaios clínicos, vários autores reportam que o gênero *Bauhinia*, especialmente a espécie *B. forficata*, é a planta medicinal mais usada popularmente durante muito tempo para o tratamento de diabetes tipo 2 em diversas regiões do Brasil e em outros países (Cecílio *et al.*, 2008; Santos, Nunes & Martins, 2012; Toloza-Zambrano, Avello & Fernández, 2015; Trojan-Rodrigues *et al.*, 2012). Essa evidência etnomedicinal acumulada confirma a atividade e a segurança dessa fitoterapia.

Hiperlipidemia

Em um estudo clínico com 25 pacientes voluntários, portadores de diabetes tipo 2, com uma média de 62 anos de idade, sem grupo controle, os participantes tomaram o chá 0,4% *B. forficata* em 200ml de água, duas vezes ao dia, durante três meses. Foram

observados decréscimo nos níveis de triglicérides e colesterol total de 48 e 17mg/dl, respectivamente. Os autores opinam que o chá de *B. forficata* é uma terapia complementar para pacientes portadores de diabetes tipo 2 pela redução dos níveis de alguns parâmetros do perfil lipídico (Córdova Mariángel *et al*., 2019).

Dosagem

Do amplo emprego da *B. forficata* nas práticas caseiras da medicina popular, a literatura descreve as seguintes formas de utilização:

Diabetes – o chá é preparado fervendo-se por três minutos uma colher de sobremesa de folhas bem picadas com água (uma xícara das médias) e ingerido na dose de uma xícara, três vezes ao dia, sendo uma em jejum e as demais antes das principais refeições (Panizza, 1998).

O site da Plantamed refere o modo de uso como hipoglicêmico na dose de 3g/dia de folhas por 56 dias. Infusão de duas xícaras das de cafezinho da folha picada em ½ litro de água ou uma folha picada por xícara de chá. Ingerir quatro a seis xícaras de chá ao dia (Plantamed, 2015). A tintura, vinte gotas em ½ cálice de água, três vezes ao dia (Cruz, 2015; Raintree, 2015).

Diurético e contra litíase – o chá na dose de três xícaras ao dia, sendo duas xícaras pela manhã e outra à tarde, antes das 17 horas (Panizza, 1998).

Diarreias – o chá é preparado com cascas e ramos picados (uma colher das de sobremesa) e fervido durante cinco minutos; depois de frio, ingerido após cada evacuação (Panizza, 1998).

Reações adversas

Soares-Neto e colaboradores (2014) reportam um caso de reação alérgica atribuído pela paciente à ingestão de um decocto de pata-de-vaca em dose única de 500ml. As folhas usadas foram colhidas de uma árvore na rua (Diadema, SP). A concentração do decocto (6g em 1l) e o volume consumido excedem a dose recomendada.

Contraindicações

Segundo o *site* Raintree (2015), a pata-de-vaca baixa os níveis de açúcar no sangue e é contraindicada a pessoas portadoras de hipoglicemia, pois pode potencializar as drogas antidiabéticas. Pacientes diabéticos que ingerem o preparado dessa planta devem ser monitorados e supervisionados por orientação médica para os ajustes necessários. O extrato aquoso das folhas deve ser evitado no tratamento de envenenamentos

pelo escorpião *Tityus serrulatus*, uma vez que pode aumentar a letalidade do veneno (Vasconcelos *et al*., 2004).

Precauções

Em caso de gestação ou lactação, usar somente sob orientação médica.

Regulamentação

A espécie *Bauhinia forficata* está na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (Renisus).

REFERÊNCIAS

ADEWOLE, S. O.; CAXTON MARTINS, E. & OJEWOLE, J. A. O. Protective effect of quercetin on the morphology of pancreatic β.cells of streptozotocin treated diabetic rats. *African Journal Traditional - CAM*, 4: 64-74, 2007.

AGRAWAL, R. C. & PANDEY, S. Evaluation of anticarcinogenic and antimutagenic potential of *Bauhinia variegata* extract in Swiss albino mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 10: 913-916, 2009.

AL-KHATEEB, E. *et al.* Fenugreek seeds in normal and alloxan-diabetic rabbits. *European Scientific Journal*, 8: 16-24, 2012.

ALMEIDA PINTO, J.; CAMARA, M. A. & ALMEIDA PINTO, Z. *Diccionario de Botanica Brasileira; ou, Compendio dos Vegetaes do Brasil, tanto Indigenas como Aclimados.* Rio de Janeiro: Typographia-Perseverana, 1873.

ALVES, E. P. *et al*. Antimicrobial and antiproliferative activity of *Bauhinia forficata* Link, and *Cnidoscolus quercifolius* extracts commonly used in folk medicine. *Journal Contemporary Dental Practice*, 18: 635-640, 2017.

ANDRADE, S. S. *et al*. Biochemical characterization of a cysteine proteinase from *Bauhinia forficata* leaves and its kininogenase activity. *Process Biochemistry*, 46: 572-578, 2011.

ANDRADE, S. S. *et al*. Baupain, a plant cysteine proteinase that hinders thrombin-induced human platelet aggregation. *Protein and Peptide Letters*, 19: 474-477, 2012.

AZEVEDO, C. R. *et al*. Isolation and intracelular localization of insulin-like proteins from leaves of *Bauhinia variegata*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39: 1.435-1.444, 2006.

BRISTOL-MYERS-SQUIBB. Monografia 1: Entendendo a regulação da glicose no corpo, 2011. Disponível em: <http://unidiabetes.webmeeting.com.br/claci/monografia_diabetes_01.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2016.

CAMARGOS, J. A. A. *et al. Catálogo de Árvores do Brasil.* Brasília: Ibama, 1996.

CAMPAROTO, M. L. *et al.* Effects of *Maytenus ilicifolia* Mart. and *Bauhinia candicans* Benth infusions on onion root-tip and rat bone-marrow cells. *Genetics and Molecular Biology*, 25: 85-89, 2002.

CARICATI-NETO, A.; PEREIRA, O. C. M. & BASTOS-RAMOS, W. P. Effect of the aqueous and alcoholic extract of *Bauhinia forficata* on blood glucose in the rat. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 18: 726A, 1985.

CARVALHO, A. C. B. *Plantas Medicinais e Fitoterápicos: regulamentação sanitária e projeto de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil*, 2011. Tese, Brasília: Universidade de Brasília.

CARVALHO, P. E. R. Pata-de-vaca, Circular Técnica 74. Embrapa Florestal, Colombo, Paraná, 2003.

CECHINEL FILHO, V. Chemical composition and biological potential of plants from the genus *Bauhinia*. *Phytotherapy Research*, 23: 1.347-1.354, 2009.

CECHINEL-ZANCHETT, C. C. *et al*. *Bauhinia forficata* Link, a Brazilian medicinal plant traditionally used to treat cardiovascular disorders, exerts endothelium-dependent and independent vasorelaxation in thoracic aorta of normotensive and hypertensive rats. *Journal Ethnopharmacology*, 243: 112118, 2019a.

CECHINEL-ZANCHETT, C. C. *et al*. Flavonoid-rich fraction of *Bauhinia forficata* Link leaves prevent the intestinal toxic effects of irinotecan chemotherapy in IEC-6 cells and in mice. *Phytotherapy Research*, 33(1): 90-106, 2019b.

CECÍLIO, A. B. *et al.* Espécies vegetais indicadas no tratamento do diabetes. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 5: 23-28, 2008.

COELHO, L. C. B. B.; SILVA, M. B. R. Simple method to purify milligram quantities of the galactose-specific lectin from the leaves of *Bauhinia monandra*. *Phytochemical Analysis*, 11: 295-300, 2000.

CÓRDOVA MARIÁNGEL, P. *et al*. Effects of *Bauhinia forficata* Link, Tea on Lipid Profile in Diabetic Patients. *Journal Medicinal Food*, 22(3): 321-323, 2019.

COSTA, O. A. Estudo fármaco-químico da unha de vaca - *Bauhinia forficata*. *Revista da Flora Medicinal*, 9(4): 175-189, 1942.

CRUZ, D. R. R. *Isolamento, Purificação e Caracterização Parcial da Lectina de Folhas de Bauhinia cheilantha (Bongard) Steudel, nativa do Bioma Caatinga,* 2015. Tese de Doutorado, Petrolina: Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CRUZ, D. R. R. *et al*. Isolation, purification and partial characterization of a novel lectin from Bauhinia cheilantha (Bong.) Steud. leaves in the city of Petrolina. *In*: REUNIÃO REGIONAL NORDESTE DA SBBQ, XII, 2014, Recife.

CUNHA, A. M. *et al.* Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata* Link. *Phytomedicine*, 17: 37-41, 2010.

CURCIO, S. A. F. *et al*. Hypoglycemic effects of an aqueous extract of *Bauhinia forficata* on the salivary glands of diabetic mice. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25: 493-499, 2012.

DAMASCENO, D. C. *et al.* Effect of *Bauhinia forficata* extract in diabetic pregnant rats: maternal repercussions. *Phytomedicine*, 11: 196-201, 2004.

DUARTE-ALMEIDA, J. M.; NEGRI, G. & SALATINO, A. Volatile oils in leaves of *Bauhinia* (Fabaceae Caesalpinioideae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 32: 747-753, 2004.

DUSMAN, E. *et al.* Antimutagenic Effect of Medicinal Plants *Achillea millefolium* and *Bauhinia forficata in vivo*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013: 893050, 2013.

ECKER, A. *et al.* Effect of *Syzygium cumini* and *Bauhinia forficata* aqueous-leaf extracts on oxidative and mitochondrial parameters *in vitro*. *EXCLI Journal*, 14: 1.219-1.231, 2015.

ENGEL, I. C. *et al*. Controle de qualidade de drogas vegetais à base de *Bauhinia forficata* Link, (Fabaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 258-264, 2008.

ETUK, E.U. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agriculture and Biology Journal of North America*, 1: 130-134, 2010.

FERNÁNDEZ-PEÑA, C. *et al.* Efecto del extracto acuoso de hojas de *Bauhinia megalandra* sobre la glucogenólisis hepática em ratas. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 27: 129-131, 2008.

FERREIRA FILHO, J. C. C. *et al*. Treatment of dental biofilm with a tincture of *Bauhinia forficata* leaves: an *ex-vivo* study. *Natural Products Research*, 21: 1-4, 2018.

FERRERES, F. *et al*. *Bauhinia forficata* Link, authenticity using flavonoids profile: Relation with their biological properties. *Food Chemistry*, 134: 894-904, 2012.

FRANKISH, N. et al. Enhancement of insulin release from the beta-cell line INS-1 by an ethanolic extract of *Bauhinia variegata* and its major constituent roseoside. *Planta Med*., 76(10): 995-997, jul. 2010. DOI: <10.1055/s-0029-1240868>. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20143296.

FUENTES, O.; ARANCIBIA-AVILA, P. & ALARCÓN, J. Hypoglycemic activity of *Bauhinia candicans* in diabetic induced rabbits. *Fitoterapia*, 75: 527-532, 2004.

GUPTA, A. K.; VIDYAPATI, T. J. & CHAUHAN, J. S. Chemical examination of the stem of *Bauhinia variegata. Planta Medica*, 38: 174-176, 1980.

HAGO, S. *et al*. Evaluation of antidiabetic activity of *Morus nigra* L. and *Bauhinia variegata* L. leaves as Egyptian remedies used for the treatment of diabetes. *Natural Products Research*, 10: 1-7, 2019.

HASSAN, R. J.; HADI, N. A. & AHMED, S. A. J. The hypoglycemic effect of plant derived insulin like protein in comparison to the hypoglycemic effect of the human soluble insulin in diabetic mice. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences,* 9: 41-48, 2014.

HELLER, M. *et al*. Variações metabólicas em indivíduos em utilização de *Bauhinia forficata*. *ConScientiae Saúde*, 12: ID929285350118, 2013.

HOSPITAL DE MEDICINA ALTERNATIVA GOIÁS. Site. Disponível em: <www.saude.go.gov.br/index.php?idMateria=85672>. Acesso: ago. 2015.

IRIBARREN, A. M. & POMILIO, A. B. Components of *Bauhinia candicans. Journal Natural Products*, 465: 752-753, 1983.

IRIBARREN, A. M. & POMILIO, A. B. Sitosterol 3-*O*-β-D-xylopyranoside from *Bauhinia candicans*. *Phytochemistry*, 23: 2.087-2.088, 1984.0

IRIBARREN, A. M. & POMILIO, A. B. Sitosterol 3-*O*-β-D-riburofuranoside from *Bauhinia candicans. Phytochemistry*, 24: 360-361, 1985.

IRIBARREN, A. M. & POMILIO, A. B. Sitosterol 3-*O*-β-D-xyluronofuranoside from *Bauhinia candicans. Phytochemistry*, 26: 857-858, 1987.

JORGE, A. P. *et al.* Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on 14C-glucose uptake in rat soleus muscle. *Chemico-Biological Interactions*, 149: 89-96, 2004.

JULIANI, C. Ação hipoglicemiante da unha-de-vaca. *Revista Medica de Pharmacia, Chimica e Physica*, 2: 165-169, 1929.

JULIANI, C. Ação hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* Link, Novos estudos clínicos e experimentais. *Revista Sudam Endocrin Immol Quimiot*, 14: 326-34, 1931.

JULIANI, C. Ação hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* Link. Novos ensaios clínicos e experimentais. *Jornal dos Clínicos*, 22: 17-36, 1941.

KHALIL, N. M.; PEPATO, M. T. & BRUNETTI, I. L. Free radical scavenging profile and myeloperoxidase inhibition of extracts from antidiabetic plants: *Bauhinia forficata* and *Cissus sicyoides*. *Biology Research*, 41: 165-171, 2008.

KHAN, A. H. & PESSIN, J. E. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. *Diabetologia*, 45: 1.475-1.483, 2002.

KIM, J. H. *et al.* Quercetin attenuates fasting and postbrandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus. *Nutrition Research and Practice*, 5: 107-111, 2011.

KIRSTEN, V. R.; SESTERHEIM, P. & SAITOVITCH, D. Modelos experimentais para o estudo do diabetes tipo 1. *Medicina*, 43: 3-10, 2010.

KOMATSU, S. & HIRANO, H. Plant basic 7 S globulin-like proteins have insulin and insulin--like growth factor binding activity. *FEBS Letters*, 294: 210-212, 1991.

KOTI, B. C. *et al*. Effect of *Bauhinia variegata* bark extract on blood glucose level in normal and alloxanized diabetic rats. *Journal Natural Remedies*, 9: 27-34, 2009.

KULKAMI, Y. A. & GARUD, M.S. *Bauhinia variegata* (Caesalpiniaceae) leaf extract: An effective treatment option in type I and type II diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83: 122-129, 2016.

KUMAR, P. *et al*. Antiabetic activity of stem bark of *Bauhinia variegata* in alloxan-induced hyperglycemic rats. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapy*, 3: 64-66, 2012.

KUMAR, R. S. *et al*. Antioxidant and antimicrobial activities of *Bauhinia racemosa* L. stem bark. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 38: 1.015-1.024, 2005.

LEMUS, I. *et al*. Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. *Phytotherapy Research*, 13: 91-94, 1999.

LERCO, M. M. *et al*. Caracterização de um modelo experimental de *Diabetes Mellitus*, induzido pela aloxana em ratos. Estudo clínico e laboratorial. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 18: 132-142, 2003.

LIM, H. *et al*. Inhibition of cell-cycle progression in HeLa cells by HY52, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor isolated from *Bauhinia forficata*. *Cancer Letters,* 233: 89-97, 2006.

LINO, C.S. *et al*. Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* extracts in alloxan-diabetic rats. *Biological e Pharmaceutical Bulletin*, 27: 125-127, 2004.

LORENZI, H. *et al*. *Árvores Exóticas no Brasil.* Nova Odessa: Plantarum, 2003.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil, Nativas e Exóticas*. 1. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil, Nativas e Exóticas*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

LUSA, M. G. *Análise Morfoanatômica Comparativa da Folha de Bauhinia forficata (Link) e Bauhinia variegata (Linn). (Leguminosae: Caesalpinioideae*), 2005. Curitiba, Monografia do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas: Universidade Federal do Paraná.

LUSA, M. G. & BONA, C. Análise morfoanatômica comparativa da folha de *Bauhinia forficata* Link e *B. variegata* Linn. (Leguminosae, Caesalpinioideae). *Acta Botânica Brasileira*, 23: 196-211, 2009.

MACEDO, M. & FERREIRA, A. R. Plantas hipoglicemiantes utilizadas por comunidades tradicionais na Bacia do Alto Paraguai e Vale do Guaporé, Mato Grosso-Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 14, supl.1: 45-47, 2004.

MACEDO, M. F. S. *et al.* Determining the genotoxicity of an aqueous infusion of *Bauhinia monandra* leaves. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 18: 509-516, 2008.

MAFFIOLETTI, N.S. *et al*. *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) no combate ao diabetes mellitus: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos. *Revista Tecnologia e Ambiente*, 18: 1-18, 2012.

MALI, R. V. & DHAKE, A. S. *Bauhinia variegata* Linn. (Mountain ebony): a review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 9: 207-216, 2009.

MARQUES, G. S. *et al.* Avaliação de procedimentos para quantificação espectrofotométrica de flavonoides totais em folhas de *Bauhinia forficata* Link. *Química Nova*, 35: 517-522, 2012.

MARQUES, G. S. *et al.* Comparative evaluation of UV/VIS and HPLC analytical methodologies applied for quantification of flavonoids from leaves of *Bauhinia forficata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23: 51-57, 2013a.

MARQUES, G. S. *et al.* Estado da arte de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) como alternativa terapêutica para o tratamento do *Diabetes mellitus. Revista Ciência Farmácia Básica Aplicada*, 34: 313-320, 2013b.

MARTINEZ, M. M. *et al*. Actividad antibacteriana y citotoxicidad *in vivo* de extractos etanólicos de *Bauhinia variegata* L. (Fabaceae). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 16: 313-323, 2011.

MARTIUS, C. P. *Sistema de Matéria Médica Vegetal.* Rio de Janeiro: Laemert, 1854.

MARUSSI, M. *et al*. Nefropatia diabética no diabete melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabolismo*, 47: 207-219, 2003.

MELLO, R. A. & BERTAZOLLI FILHO, R. Ação da leguminosae *Bauhinia forficata* Link no desenvolvimento embrionário de ratos. *Ação da Leguminosae*, 4: 19-23, 1990.

MELO, J. G. *et al.* Avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumus boldus* Molina), pata-de-vaca (*Bauhinia* spp.) e ginco (*Ginkgo biloba* L.). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 14: 111-120, 2004.

MENEZES, F. S. *et al*. Hypoglycemic activity of two Brazilian *Bauhinia* species: *Bauhinia forficata* L. and *Bauhinia monandra* Kurz. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17: 8-13, 2007.

MICELI, N. *et al*. Role of the flavonoid-rich fraction in the antioxidant and cytotoxic activities of *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) leaves extract. *Natural Products Research*, 30(11): 1.229-1.239, 2016.

MISHRA, A. *et al. Bauhinia variegata* leaf extracts exhibit considerable antibacterial, antioxidant, and anticancer activities. *Biomedical Research International,* 2013.

MIYAKE, E. T.; AKISUE, G. & AKISUE, M. K. Caracterização farmacognóstica da pata-de-vaca *Bauhinia forficata* Link. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 1: 58-68, 1986.

MOHAMED, M.; MAMMOUD, M. R. & HAYEN, H. Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory activities of a new triterpene saponin from *Bauhinia variegata* leaves. *Zeitschrifte für Naturforschung*, 64c: 798-808, 2009.

MOHSIN, S. *et al*. Formulation and stability evaluation of *Bauhinia variegata* extract topical emulsion. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74(3): 945-954, 2017.

MORAES, E. A. *et al*. Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de *Bauhinia forficata* Link. *ConScientiae Saúde*, 9: 569-574, 2010.

MORS, W. B.; RIZZINI, C. T. & PEREIRA N. A. *Medicinal Plants of Brazil*. Algonac: Michigan Reference Publications, 2000.

NOGUEIRA, A. C. O. & SABINO, C. V. S. Revisão do gênero *Bauhinia* abordando aspectos de interesse para a indústria farmacêutica. *Revista Fitos*, 7: 77-84, 2012.

OLIVA, M. L. V. & SAMPAIO, M. U. Action of plant proteinase inhibitors on enzymes of physiopathological importance. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 81: 615-621, 2009.

OLIVEIRA, Z. C. *et al.* Anticoagulant and antifibrinogenolytic properties of the aqueous extract from *Bauhinia forficata* against snake venoms. *Journal of Ethnopharmacology*, 98: 213-216, 2005.

OLIVEIRA JR., L. F. G. *et al*. Insulina e glicose como moduladores do desenvolvimento de plântulas de milho doce (Sul). *Acta Botânica Brasileira*, 23: 751-755, 2009.

PANDEY, S.; AGRAWAL, R. C. & MAHESHWARI, S. *In vitro* antioxidant and free radical scavenging activity of *Bauhinia variegata* Linn. *International Journal Science Research Publications*, 2: 83-87, 2012.

PANIZZA, S. *Plantas que Curam (Cheiro de Mato).* 3. ed. São Paulo: Ibrasa, 1998.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S. *et al.* Validação de metodologia espectrofotométrica para quantificação dos flavonoides de *Bauhinia cheilantha* (Bongard) Steudel. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44: 683-689, 2008.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S. *et al.* Otimização de metodologia analítica para o doseamento de flavonoides de *Bauhinia cheilantha* (Bongard) Steudel. *Química Nova*, 33: 288-291, 2010.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S. *et al*. Teor de flavonoides totais em produtos contendo pata-de-vaca (*Bauhinia* L.) comercializados em farmácias de Recife/PE. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 14: 586-591, 2012.

PEPATO, M. T. *et al.* Anti-diabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 191-197, 2002.

PEPATO, M. T. *et al.* Evaluation of toxicity after one month treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4: 1-7, 2004.

PEPATO, M. T. *et al*. Evaluation of the spouted bed dried leaf extract of *Bauhinia forficata* for the treatment of experimental diabetes in rats. *African Journal of Biotechnology*, 9: 7.165-7.173, 2010.

PEROZA, L. R. *et al. Bauhinia forficata* prevents vacuous chewing movements induced by haloperidol in rats and has antioxidant potential *in vitro*. *Neurochemistry Research*, 38: 789-796, 2013.

PINATO, M. S. *et al.* Effects of *Bauhinia forficata* on glycaemia, lipid profile, hepatic glycogen content and oxidative stress in rats exposed to Bisphenol A. *Toxicology Reports*, 6: 244-252, 2019.

PINHEIRO, T. S. D. B. *et al.* Comparative assessment of kaempferitrin from medicinal extracts of *Bauhinia forficata* Link. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41: 431-436, 2006.

PINTO, L. S. *et al*. Purification and molecular cloning of a new galactose-specific lectin from *Bauhinia variegata* seeds. *Journal Bioscience*, 33: 355-363, 2008.

PIZZOLATTI, M. G. *et al.* Flavonoides glicosilados das folhas e flores de *Bauhinia forficata* (Leguminosae). *Química Nova*, 26: 466-469, 2003.

PLANTAMED. Site. Disponível em: <www.fitoterapica.com.br>. Acesso em: 25 jul. 2015.

POZZOBON, A. *et al*. Avaliação do efeito da *Bauhinia forficata* no perfil glicêmico e verificação dos níveis séricos do cortisol de portadores de diabetes mellitus tipo 2, usuários de unidades básicas de saúde no Vale do Taquari, RS. *Caderno Pedagógico*, 9: 9-23, 2012.

RAJKAPOOR, B.; JAYAKAR, B. & MURUGESH, N. Antitumor activity of *Bauhinia variegata* against Ehrlich ascites carcinoma induced mice. *Pharmaceutical Biology*, 41: 604-607, 2003a.

RAJKAPOOR, B.; JAYAKAR, B. & MURUGESH, N. Antitumor activity of *Bauhinia variegata* on Dalton's ascetic lymphoma. *Journal of Ethnopharmacology*, 89: 107-109, 2003b.

RAJKAPOOR, B. *et al.* Chemoprevention and cytotoxic effect of *Bauhinia variegata* against N-nitrosodiethylamine induced liver tumors and human cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 104: 407-409, 2006.

RAINTREE. Tropical Plant Database. Disponível em: <www.rain-tree.com/patadevaca.htm>. Acesso em: 25 jul. 2015.

RAO, Y. K.; FANG, S. H. & TZENG, Y. M. Antiinflammatory activities of flavonoids and a triterpene caffeate isolated form *Bauhinia variegata. Phytotherapy Research*, 22: 957-962, 2008.

RASHID, K. I. Detection of insulin-like protein and some active compounds in *Bauhinia variegata* Linn. leaf ethanolic extracts and the effect in reducing blood glucose levels in mice. *IOSR Journal Pharmacy*, 4: 1-5, 2014.

DE LOS RÍOS, C.; GIL, H. & HIDALGO, D. Efecto inhibitorio de *Bauhinia variegata* L. sobre la glucación no enzimática de la hemoglobina. *Revista de la Facultad de Farmacia*, 45: 12-16, 2003.

RUSSO, E. M. *et al*. Clinical trial of *Myrcia uniflora* and *Bauhinia forficata* leaf extracts in normal and diabetic patients. *Brazilian Journal Medical Biological Research*, 23: 11-20, 1990.

SAITO, Y. *et al*. Bradykinin increases intracellular free Ca2+ concentration and promotes insulin secretion in the clonal beta-cell line HIT-T15. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 221: 577-580, 1996.

SALGUEIRO, A. C. *et al*. The influence of *Bauhinia forficata* Link subsp. *pruinosa* tea on lipid peroxidation and non-protein SH groups in human erythrocytes exposed to high glucose concentrations. *Journal of Ethnopharmacology*, 148: 81-87, 2013.

SALGUEIRO, A. C. *et al*. Effects of *Bauhinia forficata* tea on oxidative stress and liver damage in diabetic mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.

SAMPAIO, C. F. *et al*. Alcohol extract of *Bauhinia forficata* link reduces lipid peroxidation in the testis and epididymis of adult Wistar rats. *Microscope Research Technique*, 82(4): 345-351, 2019.

SANTOS, K. M. *et al*. Acetylcholinesterase inhibition starting from extracts of *Bauhinia variegata* L., *Bauhinia* var. *candida* (Aiton) Buch.-Ham., and *Bauhinia ungulata* L. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44: 781-783, 2011.

SANTOS, K. M. *et al*. *Bauhinia variegata candida* fraction induces tumor cell death by activation of Caspase-3, RIP, and TNF-R1 and inhibits cell migration and invasion *in vitro*. *Biomed Research International*, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/4702481>. Acesso em: jun. 2022.

SANTOS, M. M.; NUNES, M. G. S. & MARTINS, R. D. Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 14: 327-334, 2012.

SANTOS, M. *et al*. Analysis of flavonoid glycosides with potential medicinal properties on *Bauhinia uruguayensis* and *Bauhinia forficata* subspecies *pruinosa*. *Natural Products Research*, 33(17): 2.574-2.578, 2019.

SATO, K. L. *et al.* Diabete como modelo de neuropatia autonômica diabetes as an autonomic neuropathy model. *Medicina*, 39: 28-38, 2006.

SAYAGO, C. T. *et al*. Chemical composition and *in vitro* antioxidant activity of hydro-ethanolic extracts from *Bauhinia forficata* subsp. *pruinosa* and *B. variegata*. *Acta Biologica Hungarica*, 64: 21-33, 2013.

SHAMA, K. P. & SHASTRY, C. S. Evaluation of antidiabetic activity of *Bauhinia purpurea* Linn in streptozotocin induced diabetic rats. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 1: 536-539, 2012.

SILVA, C. *et al*. Administração oral de peptídios e proteínas: III. Aplicação à insulina. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 39: 21-40, 2003.

SILVA, F. R. M. B. *et al*. Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 83: 33-37, 2002.

SILVA, K. L. & CECHINEL FILHO, V. Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. *Química Nova*, 25: 449-454, 2002.

SILVA, K. L. *et al*. Phytochemical and pharmacognostic investigation of *Bauhinia forficata* Link (Leguminosae). *Zeitschrift für Naturforschung*, 55c: 478-480, 2000.

SILVA, L. B. *et al*. The leaves of green plants as well as a cyanobacterium, a red alga, and fungi contain insulin-like antigens. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35: 297-303, 2002.

SILVA, M. C. C. *et al*. Purification, primary structure and potential functions of a novel lectin from *Bauhinia forficata* seeds. *Process Biochemistry*, 47: 1049-1059, 2012.

SILVA, M. C. C. *et al. Bauhinia forficata* lectin (BfL) induces cell death and inhibits integrin--mediated adhesion on MCF7 human breast cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1.840: 2.262-2.271, 2014.

SILVA, M. I. G. *et al.* Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16: 455-462, 2006.

SILVA, M. I. G. *et al.* Bioactivity and potential therapeutic benefits of some medicinal plants from the Caatinga (semi-arid) vegetation of Northeast Brazil: a review of the literature. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22: 193-207, 2012.

SILVA-LUCCA, R. A. *et al.* Unfolding studies of the cysteine protease baupain, a papain-like enzyme from leaves of *Bauhinia forficata*: Effect of ph, guanidine hydrochloride and temperature. *Molecules*, 19: 233-246, 2014.

SILVA PINTO, L. *et al.* Heterologous expression and characterization of a new galactose-binding lectin from *Bauhinia forficata* with antiproliferative activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 128: 877-884, 2019.

SISENANDO, H. A. A. A. C. N. *et al.* Evaluation of the genotoxic potential of *Bauhinia monandra* leaf lectin (BmoLL). *Food and Chemical Toxicology*, 47: 303-308, 2009.

SOARES, P. K. & SCARMINIO, I. S. Multivariate chromatographic fingerprint preparation and authentication of plant material from the genus *Bauhinia*. *Phytochemical Analysis*, 19: 78-85, 2008.

SOARES-NETO, J. A. R. *et al*. Possible adverse reactions to herbal products: a study with individuals who resort to popular medicine in the city of Diadema, SP, Brazil. *Phytotherapy Research*, 28: 405-411, 2014.

SOUSA, E. *et al*. Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3, 7-*O*-(α)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. *Journal of Natural Products*, 67: 829-832, 2004.

SOUSA, J. N. *et al*. Modulation of the resistance to norfloxacin in *Staphylococcus aureus* by *Bauhinia forficata* link. *Natural Products Research*, 2: 1-5, 2019.

SOUZA, B. V. C. *et al*. *Bauhinia forficata* in the treatment of diabetes mellitus: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(2): 129-138, 2018.

SOUZA, C. R. F. S. *et al*. Antioxidant activity and physical-chemical properties of spray and spouted bed dried extracts of *Bauhinia forficata. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45: 209-218, 2009.

SOUZA, P. *et al*. Influence of prostanoids in the diuretic and natriuretic effects of extracts and kaempferitrin from *Bauhinia forficata* Link leaves in rats. *Phytotherapy Research*, 31(10): 1.521-1.528, 2017.

TENÓRIO, M. A. R. *et al. Fitoterapia: uma estratégia terapêutica natural do Amapá. In*: BUCHILLET, D. (Ed.). *Medicinas Tradicionais e Medicina Ocidental na Amazônia*. Belém: Museu Paraense Emilio Goeldi, 1991.

THIRUVENKATASUBRAMANIAM, R. & JAYAKAR, B. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidaemic activities of *Bauhinia variegata* L on streptozotocin induced diabetic rats. *Der Pharmacia Lettre*, 2: 330-334, 2010.

TOLOZA-ZAMBRANO, P.; AVELLO, M. & FERNÁNDEZ, P. Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de *Bauhinia forficata* subsp. *pruinosa* y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 14: 21-32, 2015.

TOSTES, J. B. F. *et al*. Seasonal flavonoid profile and kaempferitrin content in the leaf extracts of *Bauhinia forficata* subspecies *forficata* from two locations in southeastern Brazil. *American Journal of Plant Sciences*, 10: 208-220, 2019.

TROJAN-RODRIGUES, M. *et al*. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 139: 155-163, 2012.

TZENG, Y. M. *et al*. Kaempferitrin activates the insulin signaling pathway and stimulates secretion of adiponectin in 3T3-L1 adipocytes. *European Journal Pharmacology*, 607: 27-34, 2009.

UKKOLA, O. & SANTANIEMI, M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *Journal of Molecular Medicine*, 80: 696-702, 2002.

UNITED STATES (USA). Department of Agriculture. Agricultural Research Service, Germplasm Resources Information Network - GRIN. Disponível em: <www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/splist.pl?1337>. Acesso em: 25 jul. 2015.

VASCONCELOS, F. *et al*. Insulin-like effects of *Bauhinia forficata* aqueous extract upon *Tityus serrulatus* scorpion envenoming. *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 385-392, 2004.

VAZ, A. M. S. F. New combinations in Phanera (Leguminosae; Cercideae) from Brazil. *Rodriguésia*, 61, supl.: S33-S40, 2010.

VENÂNCIO, T. M. *et al*. A protein with amino acid sequence homology to bovine insulin is presente in the legume *Vigna unguiculata* (cowpea). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36: 1.167-1.173, 2003.

VOLPATO, G. T. *et al*. Effect of *Bauhinia forficata* aqueous extract on the maternal-fetal outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 116: 131-137, 2008.

WIRTH, C. & BUCHHOLZ. Use of an aqueous or hydroalcoholic extract from *Bauhinia* for the preparation of a composition, US Patent 20050019426 A1, 2005. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US20050019426A1/em>. Acesso em: 9 jun. 2022.

XAVIER-FILHO, J. *et al*. Plant insulin or glucokinin: a conflicting issue. *Brazilian Journal Plant Physiology*, 15: 67-78, 2003.

YADAVA, R. N. & REDDY, V. M. A new flavone glycoside, 5-hydroxy-7,3',4',5'-tetramethoxyflavone-5-*O*-beta-D-xylopyranosyl-(1→2)-alfa-L-rhamnopyranoside from *Bauhinia variegata* Linn. *Journal of Asian Natural Products Research*, 3: 341-346, 2001.

YAMASAKI, K. *et al*. Study of kaempferol glycoside as an insulin mimic reveals glycon to be the key active structure. *Medicinal Chemistry Letters*, 2: 17-21, 2011.

YANG, C. & HSU, W. H. Stimulatory effect of bradykinin on insulin release from the perfused rat pancreas. *American Journal Physiology*, 268: 1.027-1.030, 1995.

YANG, C. & HSU, W. H. Glucose-dependency of bradykinin-induced insulin secretion from the perfused rat pancreas. *Regulatory Peptides*, 71: 23-28, 1997.

YANG, C.; CHAO, J. & HSU, W. H. The effect of bradykinin on secretion of insulin, glucagon, and somatostatin from the perfused rat pancreas. *Metabolism*, 46: 1.113-1.115, 1997.

YOSHINARI, O. & IGARASHI, K. Anti-diabetic effect of trigonelline and nicotinic acid, on KK-A(y) mice. *Current Medicinal Chemistry*, 17: 2.196-2.202, 2010.

ZANATTA, L. *et al*. Insulinomimetic effect of kaempferol 3-neohesperidoside on the rat soleus muscle. *Journal of Natural Products*, 71: 532-535, 2008.

ZHOU J. Y. & ZHOU, S. W. Protection of trigonelline on experimental diabetic peripheral neuropathy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. Disponível em: <10.1155/2012/164219>. Acesso em: jun. 2022.

ZHOU, J.; CHAN, L. & ZHOU, S. Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19(21): 3.523-3.531, 2012. Disponível em: <10.2174/092986712801323171>. Acesso em: jun. 2022.

ZULOAGA, F. O.; MORRONE, O. & BELGRANO, M. J. *Catálogo de las Plantas Vasculares del Cono Sur*. St. Louis: Missouri Botanical Garden Press, 2008.

Bidens pilosa L. - **Picão**

Asteraceae (Compositae)

Bidens pilosa L.

B. pilosa na forma da foto à esquerda na página anterior, sem raios, se encontra largamente no Brasil desde o Rio de Janeiro até o Amapá e o Amazonas. A foto à direita ilustra a forma com raios brancos *Bidens pilosa* var. *radiata* (*Bidens alba*).

Palavras-chave: *Bidens pilosa*; picão; poliacetilenos; flavonoides; hepatite; malária.
Keywords: *Bidens pilosa*; beggar tick; picão; polyacetylenes; flavonoids; hepatitis; malaria.

Parte utilizada

Principalmente as folhas, mas todas as partes da planta, incluindo flores, sementes, raízes e a planta inteira são utilizadas na medicina tradicional. A planta também possui valor nutritivo, sendo empregada em temperos (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013).

Sinonímia

Bidens alausensis Kunth, *Bidens chilensis* DC, *Bidens pilosa* var. *alausensis* (Kunth) Sherff, *Bidens pilosa* var. *minor* (Blume) Sherff, *Bidens scandicina* Kunth, *Bidens leucanthema* (L.) Wild, *Bidens sundaica* var. *minor* Blume, *Bidens leucantha* Meyen, Walp, *Bidens leucanta* var. *pilosa* (L.) Griseb, *Bidens odorata* Cav., *Bidens pilosa* var. *radiata* (Sch. Bip.) J.A. Scmidt, *Bidens reflexa* Link (Lorenzi & Matos, 2008).

Nomes comuns

No Brasil: picão, picão-preto, carrapicho, carrapicho-de-agulha, carrapicho-de--duas-pontas, carrapicho-picão, coambi, cuambri, erva-picão, fura-capa, guambu, macela-do-campo, picão-amarelo, picão-das-horas, picão-do-campo, pico-pico, piolho-de-padre, espinho-de-agulha, carrapicho-de-cavalo, aceitilla, pirco (Lorenzi & Matos, 2008). Em países de língua inglesa: bur-marigold, beggar tick, black Jack, Spanish needles; na Venezuela: cadillo rocero; no Peru: amor seco, pirca; na China: pinyin, jin zhan yin pan (Hocking, 1997).

Variedades e espécies botânicas correlatas

Há uma forma de *Bidens* com os raios brancos que é descrita em algumas publicações com a nomenclatura *Bidens pilosa* var. *radiata*. Lorenzi e Matos (2008) a chamam de *Bidens alba.*

Distribuição geográfica

Acredita-se que a planta tenha se originado na América do Sul e a partir deste continente espalhou-se para o resto do mundo (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Silva *et al.*, 2011). A planta é considerada uma praga, como invasora tanto de culturas anuais

como de perenes do Centro-Sul do Brasil (Kissman & Groth, 1992; Lorenzi, 2000). A forma raiada é encontrada na região serrana do estado do Rio de Janeiro, de onde pode ter se originado.

Descrição botânica

Características macroscópicas

Planta herbácea ereta, anual, ramificada, com odor característico. Ela tem de 50 a 130cm de altura, ramificada desde a base. Os seus talos são tetragonais, as folhas são compostas, pinadas geralmente com dois pares de folíolos e um folíolo terminal. Os frutos são aquênios alongados, de cor preta, com ganchos aderentes numa das extremidades (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lorenzi & Matos, 2008; Lucchetti *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).

Características microscópicas

Em secção transversal, o talo apresenta uma estrutura primária, com uma fina capa cuticular da epiderme, córtex primário com desenvolvimento do colênquima angular nas aristas e parênquima cortical clorofiliano; condutores primários com reforços de fibras de esclerênquima, floema e xilema primários e uma ampliada zona de parênquima medular. A secção longitudinal do talo apresenta vasos de xilema de tipo escalariforme, reticulado e espiralado. A raiz mostra uma estrutura secundária, com um amplo córtex e parênquima incolor, presença de espaços esquizógenos e fibras corticais. O cilindro vascular está ajustado pelo floema e xilema secundários, separados pelo câmbio vascular. O xilema apresenta maior número de vasos do tipo reticulado. A secção transversal da folha apresenta uma estrutura bifacial de dicotiledônea, com presença de uma fina cutícula na epiderme; mesófilo composto de uma capa de parênquima clorofiliano paliçádico e parênquima clorofiliano lagunar. Em ambas as superfícies da epiderme, encontram-se tricomas cônicos pluricelulares grandes e pequenos. Ao nível da nervura central, a folha apresenta vasculares separados, presença de glândulas esquizógenas e reforços de colênquima até a superfície adaxial. A secção superficial da folha apresenta estômatos maiores do tipo anomocítico, em direção à superfície abaxial da folha (Arroyo, Bonilla & Ore, 2008).

Cultivo e propagação

O clima adequado para *Bidens pilosa* é muito sol e solo moderadamente seco. A planta multiplica-se por sementes e cresce espontaneamente em beiras de estrada, terrenos baldios e lavouras de todo o território brasileiro. É resistente às mais diferentes ad-

versidades com boa produção de sementes, eficientes mecanismos de dispersão de sementes e grande longevidade delas. Apresenta a produção de frutos polimórficos vindo a favorecer a adaptação a ambientes variados. A formação de sementes é intensa; uma planta simples pode chegar a produzir 3.000-6.000 sementes, e após a maturação, a maioria germina em três a quatro dias. A germinação dos aquênios ainda pode ocorrer após cinco anos enterrados profundamente no solo (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lorenzi, 2000).

Constituintes químicos principais

Diversas classes de substâncias químicas têm sido isoladas do gênero *Bidens*, principalmente poliacetilenos e flavonoides, estes últimos incluindo chalconas e auronas (Alvarez *et al*., 1996; Brandão *et al*., 1998; Chang *et al*., 2004; Chiang *et al*., 2004; Deba *et al*., 2008; Geissberger & Séquin, 1991; Grombone-Guaratine *et al*., 2005; Hoffmann & Hölzl, 1989; Lucchetti *et al*., 2009; Sashida *et al*., 1991; Tobinaga *et al*., 2009; Trivedi *et al*., 2011; Ubillas *et al*., 2000; Wang, Wu & Shi, 2010; Wat *et al*., 1979). Em duas revisões recentes – Bartolome, Villaseñor e Yang (2013) e Silva e colaboradores (2011) – é relatada a presença de cerca de duzentos metabólitos secundários isolados de *Bidens pilosa*, destacando, além das classes mencionadas, esteroides, terpenos, hidrocarbonetos alifáticos, álcoois, ácidos carboxílicos (entre os quais derivados do ácido benzoico), aldeídos, cumarinas e outras classes de fenilpropanoides, porfirinas, substâncias nitrogenadas e sulfuradas.

Poliacetilenos

Bidens pilosa possui variedades químicas em que os poliacetilenos preponderantes variam, às vezes, com um anel benzênico como 7-fenilhepta-2,4,6-triino, e derivados dele portando uma hidroxila, glicosilada ou não, ou com uma das ligações triplas reduzida a dupla trans. Outras variedades são inteiramente alifáticas, a maioria conservando o total de 13 átomos de carbono em cadeia. Esses poliacetilenos são encontrados em todas as partes principais da planta, geralmente em maior concentração nas raízes (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al*., 2009; Silva *et al*., 2011).

Flavonoides

Na revisão da ocorrência de flavonoides por Lucchetti e colaboradores (2009), incluem-se chalconas e auronas. As chalconas normalmente são penta-hidroxiladas em posições 2, 3, 4, 3', 4', às vezes glicosiladas em posições 3 e 4. As auronas, quando presentes, obedecem a um padrão de oxigenação e glicosilação semelhante. Entre muitos

derivados de flavonoides descritos para *B. pilosa*, os mais ativos contra malária eram os 3, 5, 7, 3', 4'-pentaoxigenados (derivados de quercetina), glicosilados em posição 7 (Krettli *et al*., 2001). Entre outros flavonoides encontrados em *B. pilosa*, são as flavonas tri- e tetra-hidroxiladas luteolina e apigenina, as chalconas tetra- e penta-hidroxiladas, buteína e okanina, vários derivados da pentaoxigenada quercetina, alguns derivados hexaoxigenados de quercetagetina, como a centaureína e sua aglicona, centaureidina (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Silva *et al*., 2011).

Terpenoides
Lineares: fitol, esqualeno e β-caroteno.

Sesquiterpenoides
Biciclogermacreno, *E*-cariofileno, germacreno D, *Z*-γ-bisaboleno, β-gurjuneno, α-humuleno, δ-muuroleno, selina-3,7(11) -dieno (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al*., 2009; Silva *et al*., 2011).

Triterpenoides
Lupeol, lupeol acetato, β-amirina, friedelina (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al*., 2009; Silva *et al*., 2011).

Esteróis
Campesterol, fitosterina-B, β-sitosterol, β-sitosterol glucosídeo, estigmasterol.

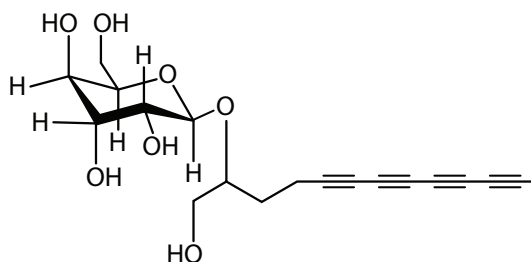
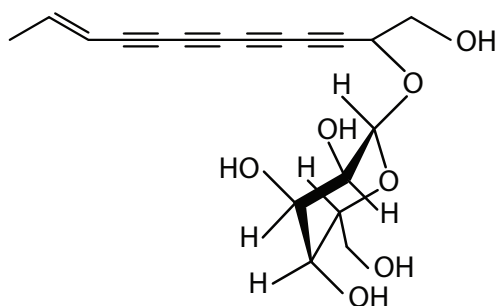
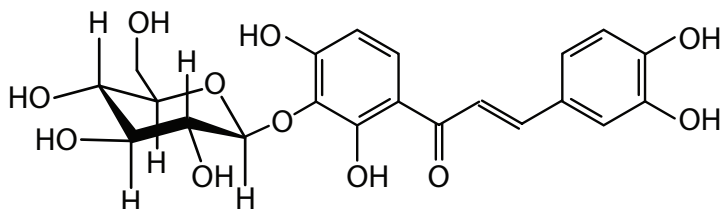
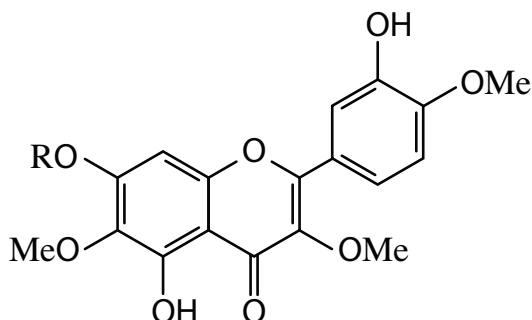
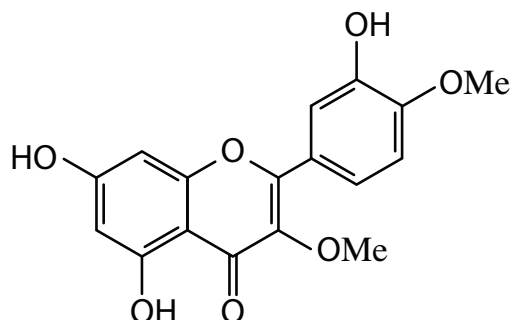
Outras substâncias alifáticas
3-propil-3-(2,4,5-trimetoxi) benziloxi-pentan-2,4-diona (Kumar & Sinha, 2003).

Fenilpropanoides
Ácido *p*-cumárico, eugenol, ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido clorogênico, esculetina (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al*., 2009; Silva *et al*., 2011).

Outras substâncias aromáticas
Vanilina, ácido salicílico, ácido hidroxibenzoico, ácido vanílico, ácido gálico (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al*., 2009; Silva *et al*., 2011).

Porfirinas
Aristofil C, bidenfitina A e B, hidroxifeofitina A e B, feofitina A (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al*., 2009; Silva *et al*., 2011).

Ácidos graxos
Ácido linoleico, ácido linolênico (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al*., 2009; Silva *et al*., 2011).
As propriedades farmacológicas de alguns desses constituintes serão discutidas em seguida.

Estruturas químicas

Citopiloino (2-O-β-D-glucopiranosil-trideca-3,5,7,9 tetraino-1,2-diol-

2-O-β-D-glucosiltrideca-11E-en-trideca-3,5,7,9-tetraino)-1,2-diol

Chalcona (okanina-3'-O-β-D-glucopiranosídeo)

R= β-D-glucopiranosil- centaureína
(3,4’ -dimetoxi -3’,5,7-trihidroxiflavona)

R= H centaureidina
(quercetina-3,4’ -dimetil éter)

Usos medicinais

Usos tradicionais

O extrato é reconhecido como anti-inflamatório, o que apoia os usos tradicionais para reumatismo, asma e conjuntivite (Horiuchi & Seyama, 2008; Pereira *et al.*, 1999). Confirmados experimentalmente também incluem os usos populares contra malária (Andrade-Neto *et al.*, 2004; Brandão *et al.*, 1997; Krettli *et al.*, 2001; Kumari *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2004; Tobinaga *et al.*, 2009); como hipotensor e antipirético (Sundararanjan *et al.*, 2006); antibacteriano (Ashafa & Afolayan, 2009; Deba *et al.*, 2008; Rabe & Van Staden, 1997; Tobinaga *et al.*, 2009); antifúngico (Deba *et al.*, 2008); antiúlcera (Alvarez *et al.*, 1999; Tan, Dimo & Dongo, 2000); hepatoprotetor (que apoia a principal tradição no Brasil no tratamento de hepatite) (Suzigan *et al.*, 2009; Yuan *et al.*, 2008); cicatrizante (Hassan *et al.*, 2011) e antialérgico (Matsumoto *et al.*, 2009).
Com menos evidência científica, há uma série de doenças que possivelmente se relacionam com as propriedades antimicrobianas e outras aqui relatadas. Na área gastrointestinal, incluem usos tais como: contra cólicas, em constipação, diarreia, enterite, náusea, gastrite, hemorroidas, úlcera gástrica, apendicite aguda. Na área broncopulmonar, abrangem: faringite, influenza, inflamação de garganta, hemorragia nasal, resfriado, tosse e tuberculose; e entre doenças geniturinárias: leucorreia, blenorragia, fibrose uterina, disfunções menstruais, complicações durante a gravidez e infecção renal. Também há aplicações em outras condições infecciosas e traumáticas, como: feridas, aftas, queimaduras, afecções dérmicas e infecção ocular. Há usos contra: vermes intestinais e até febre amarela, dor de cabeça e de dente, febre, otite e mordida de cobra (Abrogoua *et al.*, 2012; Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Almeida, 1993; Dimo *et*

al., 1998, 1999, 2001, 2002, 2003; Lucchetti *et al.*, 2009; Nguelefak *et al.*, 2005; Silva *et al.*, 2009; Taylor, 2003).
Em geral, as folhas são empregadas frescas ou em decocção (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013).
Usos às vezes em associação com *Cinnamoum zeylanicum* ou *Curcuma longa*, contra rinite, mucosite oral e diabetes tem apoio clínico (ver a seguir).

Usos descritos em farmacopeias e documentos oficiais
A infusão das folhas é reconhecida no tratamento de icterícia (Anvisa, 2010).

Farmacologia
Na maioria dos estudos da ação farmacológica de extratos de *Bidens pilosa*, os autores identificaram substâncias, principalmente poliacetilenos e flavonoides, às quais atribuíram os efeitos observados. A diferença de tais substâncias de um estudo para outro demonstra a larga variação química dessa espécie e poderia requerer a definição de um padrão químico para cada uso medicinal. Por outro lado, a participação de poliacetilenos e flavonoides em conjunto é evidenciada em várias atividades farmacológicas, e a presença e o teor dessas duas classes químicas no extrato bruto, aquoso ou hidroalcoólico parecem ser o melhor guia na seleção de uma variedade para uso em fitoterapia clínica.
Outro complicador é a possível contaminação do material vegetal com fungos endofíticos, como *Botryosphaeria rhodina*, que podem introduzir uma variedade de substâncias biologicamente ativas nos extratos (Abdou *et al.*, 2010).

Atividade anti-hiperglicêmica e o efeito imunomodulador
A atividade hipoglicêmica em camundongos portadores de hiperglicemia foi atribuída por Rosa Ubillas e colaboradores (2000) a dois poliacetilenos, 2-β-D-glucopiranosiloxi-1-hidroxi-5(*E*)-tridecene-7,9,11-triino e 3-β-D-glucopiranosiloxi-1-hidroxi-6(*E*)-tetradecene-8,10,12-triino. Outros autores confirmaram a atividade, mas identificaram 2β-D-glucopiranosiloxi-1-hidroxitrideca-5,7,9,11-tetraino (citopiloina) como o poliacetileno mais ativo (Chiang *et al.*, 2007; Chien *et al.*, 2009). O mecanismo de ação foi relacionado ao estímulo da produção de insulina, atribuída a uma atividade imunomoduladora que revertia a ação autoimune, que os autores sugerem ser responsável pela inativação das células beta responsáveis pela produção de insulina (Chang *et al.*, 2004; Chang *et al.*, 2005; Chiang *et al.*, 2007; Chien *et al.*, 2009; Hsu *et al.*, 2009; Yang, 2006). A atividade imunomoduladora foi observada em ensaios com macrófagos esplênicos por Chung e colaboradores (2016).

A hipótese do envolvimento do sistema imunológico foi reforçada pela ausência de ação hipoglicêmica em camundongos tratados com estreptozotocina, portanto, sem células beta (Chang *et al.*, 2013).
Nesses estudos, fica evidente que os extratos com água quente e com álcool e água, usados popularmente, possuem atividade, apesar de alguns estudos de laboratório indicarem extratos com outros solventes.
Em artigo de revisão, Yang (2014) discute os aspectos botânico, químico, farmacológico e toxicológico relativos à diabetes dessa planta.

Atividade cocarcinogênica e antitumoral
Duas atividades distintas de *Bidens pilosa* associadas aos poliacetilenos têm sido demonstradas. As folhas secas administradas por via oral mostraram atividade cocarcinogênica em papilomas do esôfago induzidos por metil-n-amilnitrosamina em ratos (Mirvish *et al.*, 1985). Esse efeito parece estar associado ao poliacetileno β-D-glucopiranosiloxi-3-hidroxi-6-(*E*)-tetradecen-8,10,12-triino, isolado do extrato metanólico da planta inteira e que causou acentuada proliferação de linhagens celulares neoplásicas, entre elas UISO-SCT-1 e HCT-15 (Alvarez *et al.*, 1996).
Em contraste, vários autores demonstraram atividade inibidora de crescimento de tumores *in vitro* por extratos de *Bidens pilosa.* Assim, por exemplo, Sundararajan e colaboradores (2006) mostraram o efeito antitumoral do extrato hexânico e de uma fração solúvel em acetato de etila (planta inteira) em linhagens de células HeLa e KB; Kumari e colaboradores (2009) mostraram atividade antitumoral do extrato hexânico das folhas de *B. pilosa* contra HepG2-fígado e CaCO2-cólon (IC_{50} = 0,49 e 0,7μg/ml, respectivamente), e Nakama e colaboradores (2011) pelo extrato aquoso das partes aéreas de *B. pilosa* contra células T leucêmicas. Kumari e colaboradores (2009) atribuíram a atividade a fenilhepta-1,3,5-triino.

Li-Wha Wu e colaboradores (2004), embora não encontrassem atividade significativa antitumoral *in vitro* a células KB e outras células tumorais padrões, mostraram uma atividade anti-angiogênica acentuada em linhagem celular primária umbilical humana (HUVEC), que seria importante em quimioterapia de câncer. O efeito foi relacionado a dois poliacetilenos, as agliconas 1,2-dihidroxitrideca-5,7,9,11-tetraína e 1,3-dihidroxi-6(*E*)-tetradecene-8,10,12-triina isolados da planta inteira de *B. pilosa* var. *radiata*.
Jianguo Wu e colaboradores (2013) demostraram que a proliferação *in vitro* de células dos tumores experimentais MCF-7 (mama), RKO (colo retal), Hep-G2 (hepatoma) e MGC-803 (gástrico) era inibida por um extrato etanólico de *B. pilosa* var. *radiata* e por uma fração dele solúvel em acetato de etila. A atividade foi traçada principalmente ao

flavonoide pentaoxigenado, 5,7,4'-trihidroxi-3,3'-dimetoxiflavona associado à quercetina e a outros antioxidantes fenólicos presentes. A importância dos antioxidantes polifenólicos, principalmente flavonoides, já havia sido relatada por outros autores citados por Bartolome, Villaseñor e Yang (2013) na sua revisão sobre *B. pilosa.* A revisão lista sessenta flavonoides encontrados na planta, e destes apontam luteolina (Seelinger *et al.*, 2008), a chalcona buteína (Yit & Das, 1994) e a aglicona centaureidina (Beutler *et al.*, 1993, 1998; Chang *et al.*, 2007b) como as mais ativas contra tumores.

Em outro estudo *in vitro*, o extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* mostrou forte citotoxicidade em células de carcinoma humano (KB-3-1), com IC_{50} = 99.56µg/ml (Singh *et al.*, 2017).

Kviecinski e colaboradores (2008) demonstraram a atividade antitumoral *in vivo* do extrato hidroalcoólico das partes aéreas secas (150-300mg/kg, intraperitoneal, durante nove dias) em carcinoma de Ehrlich ascítico em camundongos isogênicos. Os autores observaram um aumento de vida de 41%, reduções acentuadas da enzima lactato desidrogenase (LDH) e glutationa reduzida (GSH) ascítica, indicadores estes de células tumorais.

De maneira semelhante, Arroyo, Bonilla e Ore (2008) observaram a atividade antitumoral do extrato etanólico das folhas (50-200mg/kg, via oral por 22 semanas) em relação ao câncer de cólon em ratas induzido por 1,2-dimetilhidrazina (DMH). A administração do extrato apresentou um efeito de quimioproteção.

Também em estudos em tumores de pulmão, *in vitro*, nas linhagens celulares HepG2, A549 CNE e B16, foi avaliada a eficácia do extrato éter de petróleo de *B. pilosa*, que tem predominância de triterpenos. Ele mostrou IC_{50} = 49µg/ml em células A549. O extrato em ensaios *in vivo* inibe o crescimento dos tumores A549 em camundongos (24, 35 e 53%, para dosagens orais de 90, 180 e 360mg/kg), indicando potencial agente antitumoral (Shen *et al.*, 2018).

Atividade antioxidante

As propriedades antioxidantes de extratos de *Bidens pilosa* foram investigadas por vários autores. Abajo e colaboradores (2004) e Yang e colaboradores (2006) mediram o efeito protetor contra hemólise de hemácias humanas induzida pela peroxidação lipídica por radicais derivados do dicloridrato de 2,2'-azobis-(2-amidinopropano). Chiang e colaboradores (2004), Deba e colaboradores (2008), Kviecinski e colaboradores (2011), Wu e colaboradores (2013), Singh e colaboradores (2017) e Shandukani e colaboradores (2018) mediram a capacidade sequestrante de radicais livres usando principalmente o radical estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) e avaliaram o poder antioxidante com vários biomarcadores de oxidação. Os estudos foram feitos com

extratos brutos da planta inteira, da parte aérea, das folhas, de frações desses extratos, de óleos essenciais das folhas e das flores e de numerosas substâncias isoladas. Entre as substâncias isoladas, quercetina e glicosídeos dela e os ácidos 3,4- e 4,5-dicafeoil-quínicos destacam-se pela ação antioxidante. Os monoterpenoides presentes nos óleos essenciais e outros flavonoides e fenólicos também contribuem.

Córtes-Rojas e colaboradores (2013) confirmaram a importância do conteúdo de flavonoides totais, polifenóis, para a atividade antioxidante em um estudo *in vitro* de seis exemplares de *Bidens pilosa* de diferentes localidades. Das várias partes da planta, as folhas apresentaram a melhor atividade. De diversos métodos de extraí-las, a maceração dinâmica a 45º C em etanol 70% (v/v) com planta/solvente 1/10 (w/v) produziu o extrato mais ativo.

Os autores sugerem que o conteúdo antioxidante aumenta a estabilidade dos poliacetilenos presentes, substâncias estas lábeis, mas associadas a atividades terapêuticas importantes.

Atividade anti-inflamatória

A atividade anti-inflamatória de *Bidens pilosa* é reconhecida por relativamente poucos autores e geralmente associada a outras atividades, tais como a da ação imunomoduladora. Assim, Pereira e colaboradores (1999) associaram a ação anti-inflamatória ao efeito imunomodulador do extrato metanólico das folhas secas de *B. pilosa* atribuído ao poliacetileno isolado 2-*O*-β-D-glucopiranosiloxi-trideca-11*E*-en-3,5,7,9 tetrain-1-ol. Os estudos foram baseados em dois modelos *in vitro* com linfócitos humanos e murinos e em um modelo *in vivo* envolvendo a administração intraperitoneal do extrato em camundongos previamente injetados com o agente inflamatório zimosan, uma glicosana de levedura com glicose ligada 1-3. Yoshida e colaboradores (2006) demonstraram a inibição *in vitro* de ciclo-oxigenase (COX-2) e consequentemente de prostaglandina (PG)E2. Kim e colaboradores (2006) mostraram o papel da flavona luteolina, que *in vitro* inibia vários fatores envolvidos em inflamação como fator de necrose tumoral (TNF-α), interleucina-6 e óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), estimulado pelo lipopolissacarídeo (LPS). Outro mecanismo evidenciado depois por Horiuchi e Seyama (2008) sugere a intervenção de ácido cafeico e flavonoides.

Efeito sobre deficiência hormonal

O extrato aquoso de *Bidens pilosa* apresenta eficácia no tratamento do olho seco, em ratos com deficiência androgênica induzida por finasterida, melhorando a quantidade aquosa de lágrimas, mantendo a estabilidade do filme lacrimal e inibindo a inflamação da glândula lacrimal (Zhang *et al*., 2016).

Proteção contra efeito adverso de 5-fluorouracil

Ávila e colaboradores (2015) apresentam estudo com uma formulação do extrato glicólico de *Bidens pilosa* com um copolímero muco adesivo. Essa formulação aplicada em camundongos com mucosite, induzida no intestino pelo agente anticâncer 5-fluorouracil (5-FU), conseguiu mitigar alterações clínicas e patológicas visivelmente a 100mg/kg, levando ao restabelecimento da atividade proliferativa intestinal. Foram observados aumento dos níveis de Ki-67 (um indicador de proliferação celular) e modulação da expressão dos marcadores apoptóticos Bax, Bcl2 e p53, protegendo as células intestinais da morte celular. Além disso, esse tratamento regulou a peroxidação lipídica e o infiltrado inflamatório, sem mostrar efeitos tóxicos. Bastos e colaboradores (2016) repetiram esse estudo, mas com o acréscimo, ao extrato de *Bidens pilosa*, de um extrato de *Curcuma longa*, que previamente havia também mostrado um efeito protetor do intestino contra os efeitos adversos de 5-fluorouracil. O resultado positivo levou o grupo a avaliar essa associação em ensaio clínico Fase 1 (ver *Estudos clínicos em mucosite oral*, a seguir).

Antiparasitário

Uma fração proteica precipitada do extrato aquoso de *B. pilosa*, por acetona, mostrou-se capaz de controlar a infecção do parasita *Toxoplasma gondii in vitro* em células HeLa e *in vivo* em camundongos. A proteína isolada, maturase K, foi identificada como responsável pelo decréscimo no número de parasitas no cérebro (Mota *et al.*, 2019).

Atividade antimalárica

Brandão e colaboradores (1997) observaram que os extratos etanólicos da planta inteira, de folhas e raízes e das frações clorofórmica e butanólica inibiram o crescimento *in vitro* de *Plasmodium falciparum*. Em testes *in vivo*, as frações causaram redução parcial do *Plasmodium berghei* em camundongos.

O exame de nove outras espécies de *Bidens* mostrou que sete delas inibiram em 65-91% o crescimento do parasita *in vitro*, e estas sete continham teores significantes de poliacetilenos. No final, os autores concluíram que a atividade antimalárica estava associada à presença de poliacetilenos, em particular ao acetato de 1-fenil-1,3-diin--5-en-7-ol, 1-fenil-3, 5, 7-heptatriino, e em outro estudo, (*R*)-1,2-dihidroxitrideca-3,5,7,9,11-pentaíno, potencializada pelos flavonoides presentes nos extratos.

Esses flavonoides, entre eles quercetina-3,3'-dimetil éter 7-*O*-ramnopiranosil-(1-6)-D-glucopiranosídeo e um simples glucosídeo correspondente, além de sua atividade antimalárica própria, provavelmente têm o papel de estabilizar os poliacetilenos no

extrato ou fração. Assim, os vários estudos mostram que a atividade antimalárica do extrato etanólico de várias partes de *B. pilosa* e de outras espécies do gênero está relacionada à presença tanto de poliacetilenos como de flavonoides, que variam entre espécies e variedades regionais (Andrade Neto *et al.*, 2004; Krettli *et al.*, 2001; Kumari *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2004, Tobinaga *et al.*, 2009).

Atividade hipotensiva e vascular

O grupo de Théophile Dimo (1998, 1999, 2001, 2003) na República de Camarões mostrou que o extrato aquoso das folhas de *B. pilosa* atenuava a contração da aorta isolada de ratos induzidos por cloreto de potássio ou por norepinefrina. Foi demonstrado *in vivo* que a hipertensão arterial natural ou induzida pela ingestão de sal ou de frutose podia ser reduzida ao nível normal pela administração oral do extrato metanólico seco ressuspenso em água e dimetilsulfóxido (Nguelefack *et al.*, 2005).

O tratamento não teve efeito sobre a frequência cardíaca, nem sobre o volume da urina, podendo o efeito hipotensor decorrer da eficiência da bomba cardíaca e também da vasodilatação (Dimo *et al.*, 1999, 2003).

O uso tradicional de um suplemento nutricional consistindo de *Bidens pilosa* (planta inteira, 30%), *Moringa oleifera* (folhas, 20%) e sal marinho (50%) pela população da Costa do Marfim para controlar hipertensão foi confirmado em coelhos, usando um extrato aquoso da mistura moída. A dose máxima de 130mg/kg produziu uma redução de 50% na pressão sanguínea (Abrogoua *et al.*, 2012).

O efeito anti-hipertensivo do extrato com diclorometano-metanol, fração solúvel em acetato de etila de *B. pilosa*, *in vivo*, em ratos, foi medido em modelo L-NAME (éster metílico de nitroarginina, inibidor não específico de NO, 50mg/kg/dia). Um grupo de animais recebeu extrato de *B. pilosa* (75 e 150mg/kg/dia); outro, losartan (25mg/kg/dia), e o controle, somente veículo. Os resultados confirmam o efeito anti-hipertensivo, possivelmente pela presença de quercetina 3,3'-dimetil éter 7-*O*-β-D-glucopiranosídeo presente no extrato (Bilanda *et al.*, 2017).

Atividade antipirética

O extrato metanólico da planta inteira (200mg/kg peso, intraperitoneal) evidenciou atividade antipirética em coelhos injetados com levedura, equivalente ao grupo controle (paracetamol, 150mg/kg) no teste pirógeno (Sundararajan *et al.*, 2006).

Atividade antibacteriana e antifúngica

Deba e colaboradores (2008) mostraram que os óleos essenciais de folhas e flores de *B. pilosa* apresentavam uma significativa atividade medida por halos de inibição

em placa de ágar, contra seis espécies de bactérias (*Micrococcus flavus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus pumilus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas ovalis*) e três de fungos (*Corticum rolfsii*, *Fusarium solani* e *F. oxysporum*). Os halos de inibição com 400microg/disco de 6mm, de 10 a 20mm, comparam-se com os de 15-44mm do controle, ampicilina, a 30microg/disco. As atividades foram atribuídas principalmente ao β-cariofileno e α-pineno, os quais são os componentes mais abundantes do óleo essencial.

Os extratos de folhas (Deba *et al.*, 2008; Rabe & Staden, 1997), das flores (Deba *et al.*, 2008), da planta inteira (Khan, Kihara & Omoloso, 2001) e das raízes (Ashafa & Afolayan, 2009) mostraram atividade antimicrobiana. Os resultados variaram, sendo as bactérias *Gram*-positivas mais sensíveis que as *Gram*-negativas, com o extrato da planta inteira mostrando maior espectro de atividade que o das folhas. Ashafa e Afolayan (2009) destacaram a atividade do extrato metanólico das raízes, que a 10mg/ml inibia o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*, um valor comparável com o de cloranfenicol, um dos controles positivos. Esses trabalhos não identificam componentes ativos, mas em outros estudos a atividade antimicrobiana pôde ser atribuída aos poliacetilenos, entre eles (*R*)-1,2-dihidroxitrideca-3,5,7,9,11-pentaíno (Tobinaga *et al.*, 2009) e fenilheptatriino (Alvarez *et al.*, 1996), ambos também associados à atividade antimalárica. O primeiro destes tem atividadee contra *Staphylococcus aureus*, resistente ao antibiótico meticilina, e contra *Enterococcus faecalis*, resistente à vancomicina (Tobinaga *et al.*, 2009).

Em ensaios *in vitro*, o extrato hidroalcoólico das folhas de *Bidens pilosa* inibiu o crescimento de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (ORSA). A inibição ($p < 0.05$) apresentou maior eficácia que clorexidina 0.12%, e o extrato não apresentou toxicidade (Silva *et al.*, 2014).

O extrato metanólico das folhas de *B. pilosa* demonstrou atividade em diarreia bacteriana (Shandukani *et al.*, 2018).

Singh e colaboradores (2017) mostraram a atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* contra *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *M. luteus*, *E. coli* e o fungo *C. albicans.* No *E. coli*, a MIC foi 80μg/ml e o IC_{50} =110.04μg/ml.

A citopiloína, glicosídeo poliacetilênico bioativo, purificado de *B. pilosa*, apresentou em ensaios *in vitro* (células RAW 264.7) e *in vivo* (camundongo) atividade em infecção por *Candida parapsilosis* (Chung *et al.*, 2016).

Shu-Lin Chang e colaboradores (2007a, 2007b), nos seus estudos sobre a ação imunomoduladora de *Bidens pilosa*, observada no tratamento de diabetes (ver anteriormente), mostraram que o flavonoide centaureína, na dose de 20μg/camundongo, salvava 30% dos animais infectados com uma dose letal da bactéria intracelular *Listeria*

monocytogenes. Esta bactéria é um agente causador da listeriose, doença que provoca infecções no sistema nervoso central, como meningite, meningoencefalite e abscesso cerebral. O trabalho mostrou que o efeito se devia ao interferon IFN-γ induzido pela centaureína.

Atividade de proteção antiulcerogênica

As partes aéreas de *B. pilosa* apresentam atividade protetora contra diversos agentes causadores de úlcera gástrica. O extrato etanólico, na concentração de 0,5-2g/kg, reduziu o volume do suco gástrico, da secreção gástrica e da secreção de pepsina em ratos com o piloro ligado, além de apresentar atividade contra ulceração induzida pela indometacina e de inibir a hemorragia gástrica provocada pelo etanol. Essas propriedades se devem, pelo menos em parte, à presença de flavonoides, entre eles a quercetina. O efeito é dose dependente, com a concentração oral de 1g/kg apresentando uma inibição na formação das lesões de 77%, enquanto com 2g/kg a inibição foi de 83% (Alvarez *et al.*, 1999).

Tan, Dimo e Dongo (2000) também examinaram a capacidade de extratos das folhas feitos com metanol, ciclohexano e diclorometano de promover proteção gástrica contra vários modelos de úlcera. A atividade oral que variou com a dose e com o solvente usado para fazer o extrato foi atribuída a flavonoides – entre eles, chalconas.

Atividade hepatoprotetora

Em dois estudos semelhantes (Kviecinski *et al.*, 2011; Yuan *et al.*, 2008), tratou-se de grupos de camundongos, via oral com o extrato bruto com etanol 90% da parte aérea de *Bidens pilosa* (após evaporação; veículo de administração não informado) ou intragástrica de um preparado dos *flavonoides totais* das folhas secas de *B. pilosa* (nas doses de 25, 50 e 100mg/kg), ambos diariamente durante dez dias, e depois com tetracloreto de carbono administrado via intraperitoneal. O dano hepático medido por biomarcadores e por exame histopatológico sofreu redução significativa nos grupos testes em comparação com os grupos controles. A atividade hepatoprotetora foi atribuída às propriedades antioxidantes exercidas pelos flavonoides e à inibição da expressão do fator de transcrição nuclear NF-κB, que está envolvido na resposta celular a vários estímulos como estresse, radicais livres, oxidação do LDL etc. Os flavonoides foram identificados como: hiperosídeo, rutina, maritimetina, quercetina, okanina, *iso*-okanina, 7-*O*-(4”-6”- di acetil)-β-D-glucopiranosideo (sic), (*Z*)-6-*O*-(3,6-di-*O*-acetil-D-glucopiranosil)-6,7,3’,4’-tetrahidroxiaurona e 2’,4’,6’-trimetoxi-4-*O*-D-glucopiranosil-dihidrochalcona (Yuan *et al.*, 2008).

A planta *B. pilosa* apresentou efeito de proteção oral e tópica, no fígado, no rim e no

intestino, contra toxicidade induzida por tetracloreto de carbono, e exerceu atividade antimutagênica em animais (Pegoraro *et al.*, 2021).

Atividade cicatrizante

O efeito cicatrizante de extratos etanólicos das folhas de *B. pilosa* e de *Ocimum suave* foi testado na pele ferida de ratos. Os animais, divididos em quatro grupos, receberam aplicação tópica, duas vezes ao dia (até cicatrização completa), de água destilada, sulfato de neomicina, extrato de *Bidens pilosa* e extrato de *O. suave*. Durante três, seis e nove dias de tratamento, os animais tratados com os extratos apresentaram graus de epitelialização melhores ou comparáveis com neomicina e significantemente superior ao grupo com água destilada (Hassan *et al.*, 2011).

Atividade antiviral

A administração oral do extrato obtido das partes aéreas de *B. pilosa* com água quente apresenta atividade antiviral contra *Herpes simplex*, *in vitro* (Chiang *et al.*, 2003) e *in vivo* em camundongos (Nakama *et al.*, 2012). A atividade em camundongos infectados com o vírus (HSV-1 e HSV-2) foi relacionada pelos autores com propriedade imunomoduladora dos flavonoides e derivados do ácido cafeico presentes.

Função cognitiva, memória e envelhecimento

Em investigação do efeito do extrato etanólico da parte aérea de *B. pilosa* sobre envelhecimento da função cognitiva, em ratos adultos, por tratamento oral a doses 25, 50 e 100mg/kg, durante trinta dias, Wang e colaboradores (2019) mostraram que o extrato afeta a atividade espontânea, melhora a memória e pode ter vantagens potenciais para a melhoria da cognição em populações envelhecidas.

Obesidade

Liang e colaboradores (2016) avaliaram o efeito de *Bidens pilosa* em camundongos, observando o decréscimo da adipogênese e da acumulação lipídica. Os resultados mostraram supressão da adipogênese e o conteúdo lipídico em adipócitos, sugerindo que *B. pilosa* e o seu componente 2-β-D-glucopyranosiloxi-1-hidroxitrideca-5,7,9,11-tetraíno (GHT) apresentam efeitos antiobesidade.

Toxicologia

Os valores da toxicidade aguda de extratos de folhas de *Bidens pilosa* por via intraperitoneal em camundongos apresentaram DL_{50} = 6,15g/kg para o extrato etanólico e 12,30g/kg para o extrato aquoso. As doses terapêuticas, substancialmente mais baixas,

assim, não oferecem perigo (Frida *et al*., 2008).
Em um estudo com uma infusão de *B. pilosa* via oral em ratos, não foram encontrados efeitos adversos, aos níveis de 1 ou 2g/kg, nem agudos nem crônicos (diariamente por 28 dias). A aplicação de um gel na pele de coelhos não produziu irritação (Cardenas *et al*., 2006).
Outro estudo em ratos, na dose única de 500mg/kg até 10g/kg, por via oral, não causou mortalidade. Em administração oral subcrônica de 200 até 800mg/kg/dia, durante 28 dias, também não houve mortalidade, mas foi observado aumento de peso do coração ao nível de 400mg/kg. A 800mg/kg, foram observadas alterações nos níveis séricos de alanina-amino transferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transpeptidase (GGT), e a creatina-quinase cardíaca (CKMB) também se alterou em todas as doses. Entretanto, não foram observadas alterações microscópicos do fígado, do rim ou do coração, e os autores concluíram que *Bidens pilosa* possui um alto índice de segurança (Ezeonwumelu *et al*., 2011).

Costa e colaboradores (2008) examinaram efeitos mutagênicos de *Bidens pilosa.* A infusão era positiva no ensaio cometa, que registra quebras de uma cadeia de DNA, e negativo no ensaio micronuclear, que mostra quebras duplas de DNA. Os danos ao DNA são, portanto, somente de um fio e são reparáveis pela célula. Os autores recomendam cautela no uso medicinal da planta, para limitar a dose usada.
A fototoxicidade a culturas de microorganismos em luz ultravioleta de comprimento de onda maior foi detectada por Wat e colaboradores (1979), que atribuíram o efeito ao fenilheptatriino. Os autores sugerem que essa atividade proteja a planta na luz solar intensa.

Estudos clínicos

Alergia nasal (rinite)

Os dados clínicos encontrados se limitaram a um ensaio duplo-cego, randomizado, controlado, de uma associação de partes iguais por peso de *Bidens pilosa* (folha e caule) com *Cinnamomum zeylanicum* (canela, casca) e *Malpighia glabra* (acerola, fruta) contra alergia nasal (rinite, *hay fever*). O produto, na dose de 450mg, três vezes ao dia, durante períodos de três dias, foi considerado eficaz e seguro (Corren *et al*., 2008).

Diabetes

Realizou-se em estudo clínico piloto, com 14 voluntários com glicose sanguínea maior que 126mg/dl, divididos em dois grupos: um grupo com seis diabéticos, consumindo

somente a formulação de *B. pilosa* (probetacell), oral, na dose 400mg, por três a sete meses; outro grupo, com oito diabéticos, consumindo uma medicação antidiabética e a formulação *B. pilosa*. Os resultados concluem que *Bidens pilosa* estimula a produção de insulina pelas células beta e efetiva a redução de níveis de glicose circulante, sem ter qualquer efeito adverso com ou sem associação com uma medicação antidiabética industrializada (Lai *et al*., 2015).

Mucosite oral
Estudo clínico, randomizado, fase I, para avaliar a eficácia mucoadesiva, contendo na formulação derivados de *Curcuma longa* e extrato de *Bidens pilosa*, contou com a participação de vinte pacientes saudáveis, em dois grupos: grupo 1 – formulação mucoadesiva contendo 10mg/ml de extrato de curcuminoides mais 20% v/v de extrato de *Bidens pilosa*; grupo 2 – formulação mucoadesiva contendo 20mg/ml de extrato de curcuminoides mais 40% v/v de extrato de *Bidens pilosa*. Os participantes enxaguaram a boca, três vezes ao dia, durante dez dias consecutivos. A formulação demonstrou segurança e tolerância em ambas as doses testadas, considerada adequada para evoluir na fase II contra mucosite oral (Santos Filho *et al.*, 2018).

Efeitos adversos
Não foram encontradas referências relativas a efeitos adversos.

Posologia
No tratamento de hepatite (icterícia), a infusão de 2g de folhas em 150ml de água é administrada em uma xícara (150ml), quatro vezes/dia (Anvisa, 2010).

Regulamentação
Essa espécie está na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Renisus) (Lucchetti et al., 2009) e na resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

REFERÊNCIAS

ABAJO, C. *et al*. *In vitro* study and immunomodulatory activity of aqueous infusion of *Bidens pilosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 93: 319-323, 2004.

ABDOU, R. *et al*. Botryorhodines A–D, antifungal and cytotoxic depsidones from *Botryosphaeria rhodina,* an endophyte of the medicinal plant *Bidens pilosa*. *Phytochemistry*, 71: 110-116, 2010.

ABROGOUA, D. P. *et al*. Effect on blood pressure of a dietary supplement containing traditional medicinal plants of Côte d'Ivoire. *Journal of Ethnopharmacology*, 141: 840-847, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC n. 10, 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html>. Acesso em: 9 jun. 2022.

ALMEIDA, E. R. *Plantas Medicinais Brasileiras, Conhecimentos Populares e Científicos*. São Paulo: Hemus, 1993.

ALVAREZ, A. *et al*. Gastric antisecretory and antiulcer activities of an ethanolic extract of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Schult. Bip. *Journal of Ethnopharmacology*, 67: 333-340, 1999.

ALVAREZ, L. *et al*. Bioactive polyacetylenes from *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, 62: 355-357, 1996.

ANDRADE-NETO, V. F. *et al*. Antimalarial activity of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) ethanol extracts from wild plants collected in various localities or plants cultivated in humus soil. *Phytotherapy Research*, 18: 634-639, 2004.

ARROYO, J.; BONILLA, P. & ORE, R. Estudio morfohistológico y efecto quimioprotector de las hojas de *Bidens pilosa* L. sobre el cáncer de colon inducido en ratas. *Anales Facultad de Medicina*, 69(2): 77-83, 2008.

ASHAFA, A. O. T. & AFOLAYAN, A. J. Screening the root extracts from *Bidens pilosa* L. var. *radiata* (Asteraceae) for anti-microbial potentials. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(8): 568-572, 2009.

ÁVILA, P. H. M. *et al*. Mucoadhesive formulation of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) reduces intestinal injury from 5-fluorouracil-induced mucositis in mice. *Toxicology Reports*, 2: 563-573, 2015.

BARTOLOME, A. P.; VILLASEÑOR, I. M. & YANG, W. C. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): botanical properties, traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-51, 2013.

BASTOS, C. C. C. *et al*. Use of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) and *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) to treat intestinal mucositis in mice: Toxico-pharmacological evaluations. *Toxicology Reports*, 3: 279-287, 2015.

BEUTLER, J. A. *et al*. Centaureidin, a cytotoxic flavone from *Polymnia fruticosa*, inhibits tubulin polymerization. *Bioorganic, Medicinal Chemistry Letters*, 3: 581-584, 1993.

BEUTLER, J. A. *et al*. Structure activity requirements for flavones cytotoxicity and binding to tubulin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41: 2.333-2.338, 1998.

BILANDA, D. C. *et al*. *Bidens pilosa* Ethylene acetate extract can protect against L-NAME-induced hypertension on rats. BMC *Complementary Alternative Medicine*, 17(1): 479, 2017.

BRANDÃO, M. G. L. *et al*. Antimalarial activity of extracts and fractions from *Bidens pilosa* and other *Bidens* species (Asteraceae) correlated with the presence of acetylene and flavonoid compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 57: 131-138, 1997.

BRANDÃO, M. G. L. *et al*. Two methoxylated flavone glycosides from *Bidens pilosa*. *Phytochemistry*, 48: 397-399, 1998.

CÁRDENAS, M. B. *et al*. Toxicological evaluation of an infusion of *Bidens pilosa*. *Pharmacology online*, 3: 428-434, 2006.

CHANG, C. L. *et al*. The distinct effects of a butanol fraction of *Bidens pilosa* plant extract on the development of Th1-mediated diabetes and Th2-mediated airway inflammation in mice. *Journal of Biomedical Science*, 12: 79-89, 2005.

CHANG, C. L. T. *et al*. Anti-diabetic effect and mode of action of cytopiloyne. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-13, 2013.

CHANG, S. L. *et al*. Polyacetylenic compounds and butanol fraction from *Bidens pilosa* can modulate the differentiation of helper T cells and prevent autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Planta Medica*, 70: 1.045-1.051, 2004.

CHANG, S. L. *et al*. The effect of centaurein on interferon-γ expression and *Listeria* infection in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 219(1): 54-61, 2007a.

CHANG, S. L. *et al*. Flavonoids, centaurein and centaureidin, from *Bidens pilosa*, stimulate IFN-gamma expression. *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2): 232-236, 2007b.

CHIANG, L. C. *et al*. Anti-*Herpes simplex* virus activity of *Bidens pilosa* and *Houttuyinia cordata*. *The American Journal of Chinese Medicine*, 31(3): 355-362, 2003.

CHIANG, Y. M. *et al*. Metabolite profiling and chemopreventive bioactivity of plant extracts from *Bidens pilosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 409-419, 2004.

CHIANG, Y. M. *et al*. Cytopiloyne, a novel polyacetylenic glucoside from *Bidens pilosa*, functions as a T helper cell modulator. *Journal of Ethnopharmacology*, 110: 532-538, 2007.

CHIEN, S. C. *et al*. Anti-diabetic properties of three common *Bidens pilosa* variants in Taiwan. *Phytochemistry*, 70: 1.246-1.254, 2009.

CHUNG, C. Y. *et al*. Cytopiloyne, a polyacetylenic glucoside from *Bidens pilosa*, acts as a novel anti-candidal agent via regulation of macrophages. *Journal Ethnopharmacology*, 184: 72-80, 2016.

CORREN, J. *et al*. Clinical and biochemical effects of a combination botanical product (ClearGuardTM) for allergy: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutritional Journal*, 7: 20, 2008.

CORTÉS-ROJAS, D. F. *et al.* Bioactive compounds in *Bidens pilosa* L. populations: a key step in the standardization of phytopharmaceutical preparations. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23: 28-35, 2013.

COSTA, R. J. *et al*. *In vitro* study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linné and *Mikania glomerata* Sprengel using the *comet*, and micronucleus assays. *Journal of Ethnopharmacology*, 118: 86-93, 2008.

DEBA, F. *et al*. Chemical composition and anti-oxidant, anti-bacterial and anti-fungal activities of the essential oils from *Bidens pilosa* Linn. var. *radiata*. *Food Control*, 19: 346-352, 2008.

DIMO, T. *et al*. Effects of leaf aqueous extract of *Bidens pilosa* (Asteraceae) on KCl- and norepinephrine induced contractions of rat aorta. *Journal of Ethnopharmacology*, 60: 179-182, 1998.

DIMO, T. *et al*. Effets hypotensifs de l'extrait au méthanol de *Bidens pilosa* Linn chez les rats hypertendus. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences – series III – Sciences de la Vie*, 322(4): 323-329, 1999.

DIMO, T. *et al.* Effects of the aqueous and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* leaf on fructose-hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 76(3): 215-221, 2001.

DIMO, T. *et al*. Leaf methanol extract of *Bidens pilosa* prevents and attenuates the hypertension induced by high-fructose diet in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 83: 183-191, 2002.

DIMO, T. *et al*. Possible mechanisms of action of the neutral extract from *Bidens pilosa* L. leaves on the cardiovascular system of anaesthetized rats. *Phytotherapy Research*, 17(10): 1.135-1.139, 2003.

EZEONWUMELU, J. O. C. *et al*. Biochemical and histological studies of aqueous extract of *Bidens pilosa* leaves from Ugandan Rift Valley in rats. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2: 302-309, 2011.

FRIDA, L. *et al*. *In vivo* and *in vitro* effects of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) leaf aqueous and ethanol extracts on primed-oestrogenized rat uterine muscle. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 5: 79-91, 2008.

GEISSBERGER, P. & SÉQUIN, U. Constituents of *Bidens pilosa* L.: do the compounds found so far explain the use of this plant in traditional medicine? *Acta Tropica*, 48: 251-261, 1991.

GROMBONE-GUARATINI, M. T. *et al*. Sesquiterpene and polyacetylene profile of the *Bidens pilosa* complex (Asteraceae: Heliantheae) from Southeast of Brazil. *Biochemical Systematics and Ecology*, 33: 479-486, 2005.

HASSAN, K. A. *et al*. Wound healing potential of the ethanolic extracts of *Bidens pilosa* and *Ocimum suave. African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5: 132-136, 2011.

HOCKING, M. G. *A Dictionary of Natural Products*. Medford, Massachusetts: Plexus, 1997

HOFFMANN, B. & HÖLZL, J. Chalcone glycosides from *Bidens pilosa. Phytochemistry*, 28: 247-249, 1989.

HORIUCHI, M. & SEYAMA, Y. Improvement of the anti-inflammatory and anti-allergic activity of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Scherff treated with enzyme (cellulosine). *Journal of Health Science*, 54: 294-301, 2008.

HSU, Y. J. *et al*. Anti-hyperglycemic effects and mechanism of *Bidens pilosa* water extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2): 379-383, 2009.

KHAN, M. R.; KIHARA, M. & OMOLOSO, A. D. Anti-microbial activity of *Bidens pilosa*, *Bischofia javanica, Elmellia papuana* and *Sigesbekia orientalis. Fitoterapia*, 72: 662-665, 2001.

KIM, J. S. *et al.* Luteolin inhibits LPS-stimulated inducible nitric oxide synthase expression in BV-2 microglial cells. *Planta Medica*, 72(1): 65-68, 2006.

KISSMANN, K. G. & GROTH, D. *Plantas Infestantes e Nocivas*. São Paulo: Basf Brasileira, 1992.

KRETTLI, A. U. *et al*. The search for new antimalarial drugs from plants used to treat fever and malaria. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(8): 1.033-1.042, 2001.

KUMAR, J. K. & SINHA, A. K. A new disubstituted acetylacetone from the leaves of *Bidens pilosa* Linn. *Natural Product Research*, 17: 71-74, 2003.

KUMARI, P. *et al*. A promising anticancer and antimalarial component from the leaves of *Bidens pilosa. Planta Medica,* 75(1): 59-61, 2009.

KVIECINSKI, M. R. *et al*. Study of the anti-tumor potential of *Bidens pilosa* (Asteraceae) used in Brazilian folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 117: 69-75, 2008.

KVIECINSKI, M. R. *et al*. Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercitin--derived flavonoid with free-radical scavenger activity and hepatoprotective effects. *Libyan Journal of Medicine*, 6: 5.651, 2011.

LAI, B. Y. *et al. Bidens pilosa* formulation improves blood homeostasis and β-cell function in men: a pilot study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/832314>. Acesso em: 9 jun. 2022.

LIANG, Y. C. *et al*. *Bidens pilosa* and its active compound inhibit adipogenesis and lipid accumulation via down-modulation of the C/EBP and PPARγ pathways. *Scientific Reports*, 6: 24285, 2016.

LORENZI, H. *Plantas Daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2000.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

LUCCHETTI, L. *et al*. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae). *Revista Fitos*, 4: 60-70, 2009.

MATSUMOTO, T. *et al*. Effects of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Scherff treated with enzyme on histamine-induced contraction of guinea pig ileum and on histamine release from mast cells. *Journal of Smooth Muscle Research*, 45: 75-86, 2009.

MIRVISH, S. S. *et al*. Test of catechol, tannic acid, *Bidens pilosa*, croton oil, and phorbol for cocarcinogenesis of esophageal tumors induced in rats by methyl-n-amylnitrosamine. *Journal of the National Cancer Institute*, 74: 1.283-1.290, 1985.

MOTA, C. M. *et al*. Acetonic fraction of *Bidens pilosa* enriched for maturase K is able to control cerebral parasite burden in mice experimentally Infected with *Toxoplasma gondii*. *Frontiers Veterinary Science*, 6: 55, 2019.

NAKAMA, S. *et al*. Anti-adult T-cell leukemia effects of *Bidens pilosa*. *International Journal of Oncology*, 38: 1.163-1.173, 2011.

NAKAMA, S. *et al*. Efficacy of *Bidens pilosa* extract against *Herpes simplex* virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-10, 2012.

NGUELEFACK, T. B. *et al*. Relaxant effects of the neutral extract of the leaves of *Bidens pilosa* Linn. on isolated rat vascular smooth muscle. *Phytotherapy Research*, 19: 207-210, 2005.

OLIVEIRA, F. Q. *et al*. New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylenes and flavonoids. *Journal of Ethnopharmacology*, 93: 39-42, 2004.

PEGORARO, C. M. R. *et al*. Protective effects of *Bidens pilosa* on hepatoxicity and nephrotoxicity

induced by carbon tetrachloride in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 44(1): 64-74, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1526182>. Acesso em: 9 jun. 2022.

PEREIRA, R. L. C. *et al.* Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of methanolic extract and the polyacetylene isolated from *Bidens pilosa* L. *Immunopharmacology*, 43: 31-37, 1999.

RABE, T. & VAN STADEN, J. Antibacterial activity of South Africa plants used for medicinal purposes. *Journal of Ethnopharmacology*, 56: 81-87, 1997.

SANTOS FILHO, E. X. D. *et al*. Randomized clinical trial of a mucoadhesive formulation containing curcuminoids (Zingiberaceae) and *Bidens pilosa* Linn (Asteraceae) extract (FITOPROT) for prevention and treatment of oral mucositis - phase I study. *Chemico-Biological Interactions*, 291: 228-236, 2018.

SASHIDA, Y. *et al*. New aurone glycosides and new phenylpropanoid glucosides from *Bidens pilosa. Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 39: 709-711, 1991.

SEELINGER, G. *et al*. Review: anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin. *Molecules*, 13: 2.628-2.651, 2008.

SHANDUKANI, P. D. *et al*. Antibacterial activity and *in situ* efficacy of *Bidens pilosa* Linn and *Dichrostachys cinerea* Wight et Arn extracts against common diarrhoea-causing waterborne bacteria. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 18(1): 171, 2018.

SHEN, Y. *et al.* Anticancer effect of petroleum ether extract from *Bidens pilosa* L and its constituent's analysis by GC-MS. *Journal Ethnopharmacology*, 217: 126-133, 2018.

SILVA, F. L. *et al.* Compilation of secondary metabolites from *Bidens pilosa* L. *Molecules,* 16: 1.070-1.102, 2011.

SILVA, J. J. *et al*. *In vitro* screening antibacterial activity of *Bidens pilosa* Linné and *Annona crassiflora* Mart. against oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) from the aerial environment at the dental clinic. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 56(4): 333-40, 2014.

SINGH, G. *et al*. Pharmacological potential of *Bidens pilosa* L. and determination of bioactive compounds using UHPLC-QqQLIT-MS/MS and GC/MS. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 17(1): 492, 2917.

SUNDARARAJAN, P. *et al*. Studies of anticancer and antipyretic activity of *Bidens pilosa* whole plant. *African Health Sciences*, 6: 27-30, 2006.

SUZIGAN, M. I. *et al.* An aqueous extract of *Bidens pilosa* L. protects liver from cholestatic disease: experimental study in young rats. *Acta Cirurgica Brasilica*, 24: 347-352, 2009.

TAN, P. V.; DIMO, T. & DONGO, E. Effects of methanol, cyclohexane and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* on various gastric ulcer models in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 73: 415-421, 2000.

TAYLOR, L. *Technical Data Report for Picão Preto, Bidens pilosa, em Herbal Secrets of the Rainforest.* 2. ed. Austin: Sage, 2003.

TOBINAGA, S. *et al.* Isolation and identification of a potent anti-malarial and anti-bacterial polyacetylene from *Bidens pilosa. Planta Medica*, 75(6): 624-628, 2009.

TRIVEDI, P. *et al*. HPLC method development and validation of cytotoxic agent phenyl-heptatriyne in *Bidens pilosa* with ultrasonic-assisted cloud point extraction and preconcentration. *Biomedical Chromatography*, 25: 697-706, 2011.

UBILLAS, R. P. *et al*. Antihyperglycemic acetylenic glucosides from *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, 66: 82-83, 2000.

WANG, G. W. *et al*. Effects of ethanol extract from *Bidens pilosa* L. on spontaneous activity, learning and memory in aged rats. *Experimental Gerontology*, 125: 110651, 2019.

WANG, R.; WU, Q. X. & SHI, Y. P. Polyacetylenes and flavonoids from the aerial parts of *Bidens pilosa. Planta Medica*, 76: 893-896, 2010.

WAT, C. K. *et al*. Ultraviolet-mediated cytotoxic activity of phenylheptatriyne from *Bidens pilosa* L. *Journal of Natural Products*, 42: 103, 1979.

WU, J. *et al*. Investigation of the extracts from *Bidens pilosa* Linn. var. *radiata* Sch. Bip. for antioxidant activities and cytotoxicity against human tumor cells. *Journal of Natural Medicine*, 67: 17-26, 2013.

WU, L. *et al*. Polyacetylenes function as anti-angiogenic agents. *Pharmaceutical Research*, 21(11): 2.112-2.119, 2004.

YANG, H. *et al*. Protection from oxidative damage using *Bidens pilosa* extracts in normal human erythrocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 44: 1.513-1.521, 2006.

YANG, W. C. Botanical, pharmacological, phytochemical and toxicological aspects of the anti-diabetic plant *Bidens pilosa* L. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.

YIT, C. C. & DAS, N. P. Cytotoxic effect of butein on human colon adenocarcinoma cell proliferation. *Cancer Letters*, 82: 65-72, 1994.

YOSHIDA, N. *et al*. *Bidens pilosa* suppresses interleukin-1β-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of mitogen activated protein kinases phosphorylation in normal human dermal fibroblasts. *Journal Dermatology*, 33: 676-683, 2006.

YUAN, L. *et al*. Protective effects of total flavonoids of *Bidens pilosa* L. (TFB) on animal liver injury and liver fibrosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 116: 539-546, 2008.

ZHANG, C. *et al*. The effect of the aqueous extract of *Bidens pilosa* L. on androgen deficiency dry eye in rats. *Cellular Physiology Biochemistry*, 39: 266-277, 2016.

Echinodorus grandiflorus (Cham. & Schltdl.) Micheli
Echinodorus macrophyllus (Kunth.) Micheli
Chapéu-de-couro • Alismataceae

Echinodorus grandiflorus
(Cham. & Schltdl.) Micheli

Echinodorus macrophyllus
(Kunth.) Micheli

Palavras-chave: *Echinodorus grandiflorus*; *Echinodorus macrophyllus*; chapéu-de--couro; chá-mineiro; sistema urinário.
Keywords: *Echinodorus grandiflorus*; *Echinodorus macrophyllus*; urinary system.

Parte utilizada

Folha e excepcionalmente o rizoma.

Sinonímia

Echinodorus grandiflorus: *Alisma grandiflorum* Cham. *et* Schlecht., *Alisma floribundum* Seub., *Echinodorus argentinensis* Rataj, *Echinodorus sellowianus* Buchenau, *Echinodorus floribundus* (Seub.) Seub., *Echinodorus grandiflorus* var. *aureus* Fassett, *Echinodorus muricatus* Griseb. (Lorenzi & Matos, 2002, 2008).
Echinodorus macrophyllus: *Alisma macrophyllum* Kunth, *Echinodorus scaber* Rataj (Anvisa, 2011).

Nomes comuns

Chapéu-de-couro, aguapé, chá-de-campanha, chá-do-brejo, chá-de-pobre, chá-mineiro, congonha-do-brejo, erva-do-brejo, erva-do-pântano (Lorenzi & Matos, 2008).

Variedades e espécies botânicas correlatas

Da espécie *Echinodorus macrophyllus*, são descritas subspp. *macrophyllus*, *muricatus* e *scaber* (Barros & Scremin-Dias, 2001; Tropicos, 2013).

Distribuição geográfica

O gênero *Echinodorus* pertence à família Alismataceae e apresenta distribuição desde o norte dos EUA até o sul da Argentina, sendo restrito ao hemisfério ocidental (Bevilaqua *et al*., 2001). A espécie *Echinodorus grandiflorus* possui as subespécies (Haynes & Nielsen, 1994; Pimenta, 2005) *Echinodorus grandiflorus* ssp. *Grandiflorus*, que se encontra nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil, no Paraguai, no norte da Argentina e no Uruguai, com florescimento e frutificação de outubro a maio; e *Echinodorus grandiflorus ssp. Aureus*, encontrada em Cuba, México, América Central, Colômbia, Venezuela e Brasil, com florescimento e frutificação todo o ano. Vieira e Lima (1997) acharam as duas subespécies em Minas Gerais, sem se referir à variedade (Lorenzi & Matos, 2002, 2008; ver também Ferrari, 1961). Informam que a espécie pode ser encontrada nas regiões Sudeste e Nordeste, e Leite e colaboradores (2007) citam os estados de Minas Gerais e São Paulo, preferencialmente em regiões alagadas. *Echinodorus macrophyllus ssp. macrophyllus* se encontra na Bolívia, nas Guianas e no

oeste do Brasil, com florescimento de outubro a abril. *Echinodorus macrophyllus* ssp. *scaber* se encontra no sul da Nicarágua, Colômbia, Venezuela, Guiana, Suriname, sul da Bolívia, Paraguai e Brasil, com florescimento e frutificação por todo o ano.

Descrição botânica

Características macroscópicas

Há variações morfológicas entre diversas subespécies (Haynes & Nielsen, 1994; Pimenta, 2005).

Echinodorus grandiflorus

É uma planta aquática emergente, herbácea ou subarbusto, perene, rizomatosa de 1-2m de altura e com emissão de folhas pecioladas, ovadas, de base cordiforme e ápice agudo a acuminado. Apresenta limbo inteiro, de cor verde-escura, aproximadamente com 20 a 40cm de comprimento por 15 a 35cm de largura na região próxima à base, de superfície rugosa, áspera, com 11 a 13 nervuras principais, salientes na face inferior. O pecíolo é longo, coriáceo, medindo até 1,5m de comprimento, dependendo do ambiente, sulcado longitudinalmente e provido de estrias longitudinais. O aspecto rígido da lâmina foliar provavelmente induziu à denominação popular de *chapéu-de-couro*. As inflorescências auxiliam na identificação, quando presentes, sendo panículas com uma ou muitas ramificações com internos basais pequenos ou vários pseudoverticilos sucessivos (Haynes & Nielsen, 1994).

Echinodorus macrophyllus ssp. macrophyllus apresenta folhas sem marcas pilosas, geralmente ovadas, com base profundamente cordada, flores e frutos pedicelados, 18 a 24 estames; escapo sem aerênquima, rígido e glabro, parte superior do pecíolo também glabra.

Echinodorus macrophyllus ssp. scaber possui escapo e parte superior do pecíolo pilosos, com tricomas curtos e ramificados (Haynes & Nielsen, 1994).

Características microscópicas

Echinodorus grandiflorus

Uma ilustração do aspecto microscópico da folha aparece na 5ª Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a).

Os cortes transversais do limbo foliar demonstram a presença de mesofilo do tipo

dorsiventral, com uma camada de parênquima paliçádico e de seis a oito camadas de parênquima lacunoso. Foram observados canais secretores de látex nos pecíolos e nas nervuras principais, bem como cavidades secretoras de látex por todo o limbo (Pimenta, 2002). O tecido colenquimático é restrito a nervura mediana, possuindo nessa espécie duas a três camadas. A anatomia de *E. grandiflorus* apresenta claramente a sua adaptação ao ambiente aquático e especificamente de espécie aquática emergente. Além das numerosas câmaras constituintes de aerênquimas, desde o córtex radicular, passando pelo pecíolo e constituindo parte das principais nervuras do limbo foliar, a espécie apresenta numerosos diafragmas delimitando internamente essas câmaras. Nas estruturas secretoras das folhas, o epitélio é simples, delimitando os canais ou cavidades, e tais estruturas não chegam a caracterizar laticíferos, que seriam estruturas mais complexas de secreção e de deposição de látex. O pecíolo de *E. grandiflorus* apresenta epiderme unisseriada com células contendo paredes periclinais externas curvas e cutícula delgada. O tecido fundamental pode ser dividido em três regiões: um parênquima clorofiliano nos sulcos do pecíolo; um parênquima incolor nas projeções do sulco, contendo grãos de amido e monocristais; e o aerênquima com câmaras circundadas por 16 a 25 células. Essas câmaras são transversalmente divididas por diafragmas ligeiramente oblíquos constituídos por uma camada de células parenquimáticas braciformes, as quais, interligadas, formam meatos triangulares. Os feixes vasculares são colaterais, localizando-se na periferia da circunferência, sem lacuna de protoxilema. Canais esquizógenos secretores de látex estão presentes no parênquima, entre as lacunas de ar e, em maior quantidade, ao redor de toda a circunferência do pecíolo (Bona, Boeger & Santos, 2004; Pimenta, 2005).

Echinodorus macrophyllus

As epidermes da lâmina foliar em vista frontal apresentam células isodiamétricas com paredes sinuosas, exceto sobre as nervuras. Os tricomas tectores são pouco frequentes e podem ser observados na epiderme abaxial ao longo das nervuras secundárias. Esses tricomas podem ser compridos, unicelulares, porém cada um originando-se de uma célula basal arredondada, levemente saliente da epiderme. Múltiplos tricomas agregados aparecem sobre as nervuras principais, enquanto tricomas bicelulares podem ser vistos ocasionalmente sobre as nervuras menos calibrosas. Todos eles possuem parede espessa e granulosa. Em secção transversal, o mesofilo não possui nítida delimitação entre os tecidos paliçádico (duas camadas) e esponjoso (Stant, 1964). O parênquima paliçádico apresenta paredes invaginantes, podendo ser descrito também como parênquima plicado; segundo Stant (1964) e Tomlinson (1982), essa camada ainda teria células em forma de *H* ou *U*, também encontrada em *E. grandiflorus* (Pimenta, 2002),

apresentando-se armada com interconexões por meio de projeções laterais. A segunda camada, com células dispostas como coletoras do paliçádico, também apresentando paredes plicadas, foi considerada como a primeira camada do parênquima lacunoso, por serem as suas células menos alongadas e terem distribuição menos compacta. O mesofilo dorsoventral é característico das Alismataceae. Também foi observada a plasticidade fenotípica – quanto ao número de aerênquimas, maior nas folhas submersas, e quanto à presença de fibras, apenas nas folhas emersas (Barros & Scremin-Dias, 2001).

Cultivo e propagação

Echinodorus grandiflorus pode ser encontrado com relativa facilidade em áreas alagadas ou sujeitas a alagamentos. Em solo drenado, as plantas não crescem e acabam morrendo (Bolzan, 2009).

Em pesquisa com sementes estocadas, Peripolli, Bevilaqua e Nedel (2000) quebraram a dormência, colocando as sementes em areia embebida com água a 38° C, por quatro dias, seguindo-se o teste de germinação a 25° C, com presença de luz, durante quatro dias; as sementes apresentaram 25% de germinação. Bevilaqua e colaboradores (2001), em estudos visando descrever a variabilidade genética e química do *Echinodorus* sp. e principalmente *E. grandiflorus*, existentes no Rio Grande do Sul, coletaram o chapéu-de-couro em 16 localidades e transplantaram na região de Pelotas. As plantas foram cultivadas em solo plano alagado, no inverno, e com irrigação suplementar quando houve umidade insuficiente no solo. Adubaram com calcário, cinza de casca de arroz e vermicomposto, um adubo produzido pela ação de minhocas sobre material vegetal.

Echinodorus macrophyllus também se cultiva a partir de sementes ou de brotos das hastes florais. As condições se assemelham às da *E. grandiflorus* (Embrapa, 2006; Martins *et al*., 1998).

Propriedades organolépticas

A droga *E. macrophyllus* é descrita na Farmacopeia do Brasil, 2ª edição (Brasil, 1959), como inodora e de sabor levemente amargo. No caso de *E. grandiflorus*, observou-se que a planta apresenta um odor levemente semelhante ao chá-mate, coloração verde-amarronzada e gosto levemente amargo. O extrato aquoso de *E. grandiflorus* é utilizado na produção dos refrigerantes brasileiros Mineirinho, Mate Couro e Mate Cola (Wikipedia, 2013).

Ensaios gerais de identidade e doseamento

A 5ª Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a) especifica os métodos de identificação botânica, macro e microscópica, doseamento, cromatografia, determinação de deri-

vados de ácido hidroxicinâmico (*vide infra*), limites de impurezas, material estranho (máx. 2%), umidade (máx. 9%), cinzas totais (máx. 11%) e cinzas sulfatadas (máx. 13%) para *Echinodorus grandiflorus*.

Nota-se que o exame por cromatografia em camada delgada (TLC) de extratos de vários acessos de *E. grandiflorus* no Rio Grande do Sul mostrou uma variabilidade quantitativa marcante ente os componentes químicos. A análise seria assim desejável na escolha da variedade a ser cultivada (Bevilaqua *et al*., 2001). Ainda análises por cromatografia em camada delgada (TLC) e cromatografia líquida em alta pressão (HPLC) de flavonoides e cumarinas de *E. macrophyllus* mostraram alterações substanciais decorrentes dos processos de secagem e manipulação do material vegetal (Flor *et al*., 2011). Seria recomendável o uso da planta fresca ou de limitar a temperatura de secagem a 35-50º C.

Controle de qualidade

Schnitzler, Petereit e Nahrstedt (2007) realizaram análises quantitativas dos compostos isolados de folhas do extrato etanólico (70%) de *E. grandiflorus*, utilizando cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), e obtiveram como principais constituintes ésteres dos ácidos cafeico (3,4-dihidroxicinâmico) e ferúlico (4-hidroxi-3-metoxicinâmico) com ácido 2R,3R-(+)-tartárico, como o ácido cafeoil-feruloil-tartárico (0,13%) e cinco 6-glicosilflavonas, como a swertiajaponina (0,31%) e o ácido *trans*-aconítico (0,98%).

Uma vez que os derivados do ácido cafeico, como os ácidos caftárico (2-cafeoiltartárico) e chicórico (2,3-dicafeoiltartárico), já descritos em *E. grandiflorus*, exibem atividade anti-inflamatória, a presença desses componentes seria importante na qualidade da droga (Dias *et al*., 2013). A 5ª. Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a) especifica 2,8% de derivados do ácido *o*-hidroxicinâmico analisados como verbascosídeo (*sic*; verbascosídeo é um derivado de ácido 3,4-dihidroxicinâmico e não de ácido *o*-hidroxicinâmico). As análises publicadas (Schnitzler, Petereit & Nahrstedt, 2007; Garcia *et al*., 2010), entretanto, relatam somente derivados de 3,4-dihidroxicinâmico com ácido tartárico e não citam verbascosídeo. Assim, o trabalho analítico de Lopes e colaboradores (2012), apresentado como metodologia de controle de qualidade, deve ser interpretado em termos de derivados de ácido 3,4-dihidroxicinâmico e não de ácido o-hidroxicinâmico.

Constituintes químicos principais

Terpenoides

Das folhas de *E. grandiflorus*, Pimenta, Figueira e Kaplan (2006) examinaram duas

populações distintas: BL (folhas grandes) e SL (folhas pequenas). Dos monoterpenos, havia em ambas as variedades por volta de 1% de linalol; dos sesquiterpenos, 0-21% de *E*-cariofileno, 2-21% de *E*-nerolidol, 0-20% de óxido de cariofileno e 0-10% de α-humuleno; dos diterpenos, havia 0-45% de fitol, a variação sazonal sendo muito maior que a diferença entre as populações. Os autores sugerem fitol como marcador quimiotaxonômico da espécie, por estar presente com alto percentual em ambas as populações analisadas durante a maior parte do ano. Vários diterpenoides ocorrem nas folhas dos grupos dos clerodano, lábdano e cembrano (Costa *et al*., 1999; Kobayashi *et al*., 2000a, 2000b; Manns & Hartman, 1993; Shigemori *et al*., 2002; Tanaka *et al*., 1997; Tanaka, 2000). Alguns destes contêm nitrogênio, como as echinofilinas A e B (Brito, 2014).
O perfil de terpenos observado por Silva e colaboradores (2013) em *E. macrophyllus* assemelha-se ao da espécie *grandiflorus* com linalol, α- e β-cariofileno e *E*-nerolidol, predominância de fitol e uma variedade de diterpenoides das mesmas classes, como as chapecoderinas pertencentes ao grupo dos lábdanos (Brito, 2014). Um derivado de (+) -3-careno foi também detectado (Silva *et al*., 2013), além de uma proporção significante de carotenoides.

Esteroides
Quatro fitoesteróis na forma de glicosídeos foram isolados de *E. grandiflorus.*

Flavonoides
Schnitzler, Petereit e Nahrstedt (2007) isolaram das folhas de *E. grandiflorus* ssp. *aureus* cinco C-glucosil flavonas, sendo as principais: isoorientina e swertiajaponina; também ocorrem swertisina e isoorientina dimetil éter. Vários glicosídeos destas flavonas foram identificados. Em ambas as espécies, identificaram-se vitexina e isovitexina (Rangel *et al*., 2010; Silva *et al*., 2012; Marques, 2016; Gasparotto *et al*., 2018).

Fenilpropanoides
E. grandiflorus contém arilpropanoides simples (ácido cafeico, ferúlico e isoferúlico, derivados de ácido 3,4-dihidroxicinâmico), como também ésteres do ácido tartárico com ácido cafeico (ácidos chicórico e caftárico) e ácido *trans* ferúlico (ver, anteriormente, em *Controle de qualidade*), ácidos graxos e ácido *trans*-aconítico (Pimenta, 2002; Schnitzler, Petereit & Nahrstedt, 2007; Garcia *et al*., 2010). Em *E. macrophyllus*, foram isolados os ácidos ferúlico e *E*-cafeoil tartrónico (ácido 2-*E*-cafeoiloximalônico).

Ácidos diversos
Vários ácidos graxos foram isolados de *E. macrophyllus* na forma dos ésteres metílicos

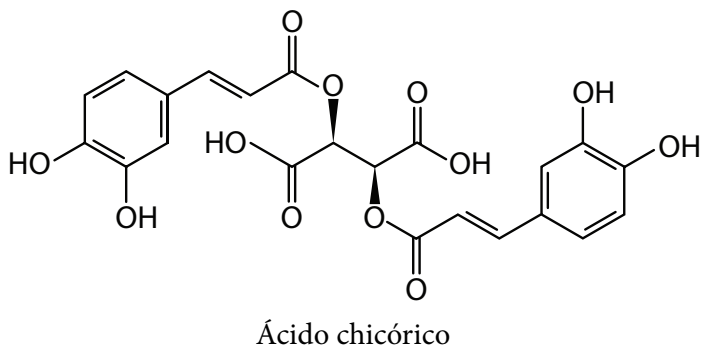
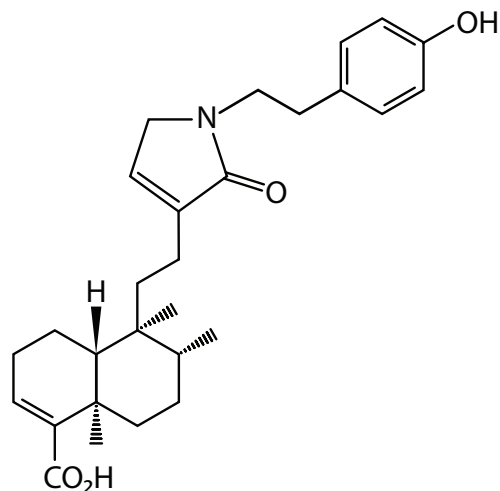
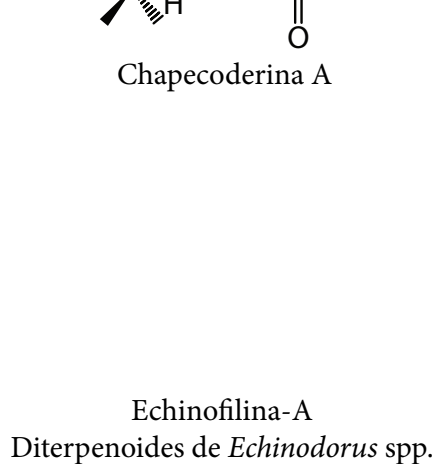
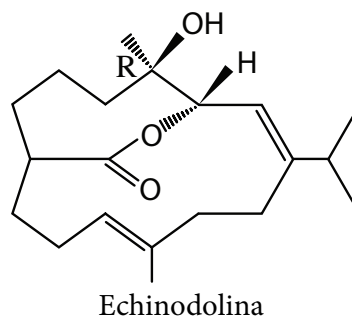
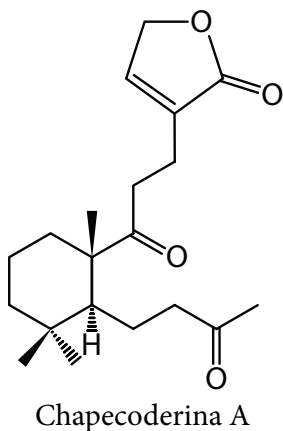
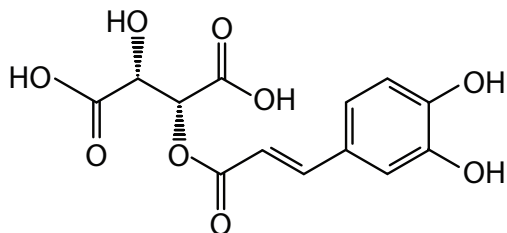
e etílicos (Silva *et al.*, 2013). O ácido *trans*-aconítico foi isolado de *E. grandiflorus* ssp. *aureus* por Schnitzler, Petereit e Nahrstedt (2007).

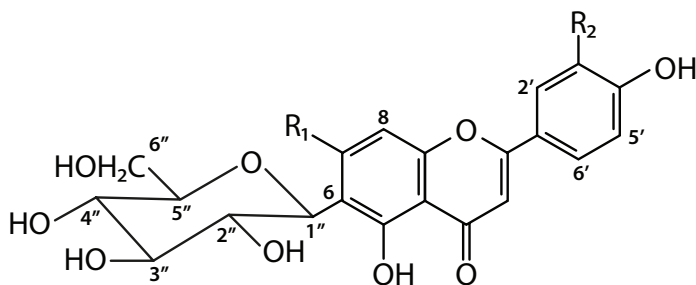
Estruturas químicas

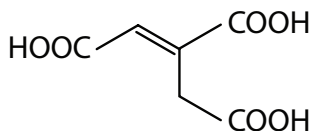
Chapecoderina A

Echinodolina

Echinofilina-A
Diterpenoides de *Echinodorus* spp.

Ácido chicórico

Ácido caftárico

Fenilpropanoides de *Echinodorus* spp.

Flavonoides de *Echinodorus grandifolius*

	R1	**R2**
(7) swertisina	OMe	H
(8) isoorientina-7,3'-dimetil éter	OMe	OMe
(9) isoorientina	OH	OH
(10) swertiajaponina	OMe	OH
(11) isovitexina	OH	H

Ácido *trans*-aconítico

Usos medicinais

Usos tradicionais

Os extratos das folhas de ambas as espécies são utilizados popularmente para o tratamento de várias enfermidades do sistema urinário, como diurético, e também

como antinociceptivo, anti-inflamatório, antiartrítico, antirreumático, hipotensor, preventivo da arteriosclerose, hipocolesterolêmico, laxativo, adstringente, depurativo, tônico, contra sífilis e contra picada de cobra. O uso para problemas da garganta, do fígado, dos rins, da bexiga e em dor de hérnia é descrito (Lorenzi & Matos, 2008; Panizza, 1998; Marques, 2016; Marques *et al.*, 2017; Brito *et al.*, 1999; Cardoso, Pereira & Lainetti, 2005; Coimbra, 1994). O emprego medicinal é registrado entre os indígenas Kaingang, Guarani e Xokleng do sul do país (Marquesini, 1995).

As plantas são usadas tanto na forma de chás caseiros como em preparações fitoterápicas mais elaboradas (Dias *et al.*, 2013; Posse, 2007; Tibiriçá *et al.*, 2007). A atividade hipoglicemiante *de E. macrophyllus é* relatada por Barbosa-Filho e colaboradores (2005).

As duas espécies são utilizadas popularmente de forma indistinta para as mesmas finalidades, embora os dados da literatura indiquem composição química diferenciada para as espécies, evidenciando-se a necessidade de novos estudos químicos e farmacológicos para identificar as substâncias ativas (Dias *et al.*, 2013).

Usos apoiados por dados clínicos

Nenhum estudo clínico foi encontrado.

Usos descritos em farmacopeias e documentos oficiais

Echinodorus grandiflorus, folha, consta da 6ª Farmacopeia Brasileira, v. 2, Plantas Medicinais (Anvisa, 2019), e na 5ª Farmacopeia Brasileira, v. 2, Monografias (Anvisa, 2010a). O uso das folhas de *Echinodorus macrophyllus* está descrito no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2011) e já constava da primeira, assim como da segunda, Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil (Dias da Silva, 1926; Brasil, 1959). O seu uso medicinal é citado no *Dicionário de Plantas Úteis do Brasil*, de Pio Corrêa (1974).

Farmacologia

Atividade vasodilatadora e hipotensiva

O efeito hipotensor de *Echinodorus grandiflorus* foi demonstrado ser devido à vasodilatação. Os estudos foram conduzidos com extratos aquoso, hidroalcoólico, hexânico e metanólico das folhas em modelos experimentais, *in vitro* e em animais de laboratório (Ribeiro *et al.*, 1986; Barros *et al.*, 1999; Matos *et al.*, 2000; Araújo *et al.*, 2001; Tibiriçá *et al.*, 2007; Lessa *et al.*, 2008; Marques, 2016; Prando *et al.*, 2016; Carvalho *et al.*, 2019). O efeito vasodilatador *in vitro* do extrato aquoso das folhas foi demonstrado

utilizando-se preparações isoladas de rins e anéis de aorta de coelhos (Cailleaux *et al*., 2000; Tibiriçá *et al*., 2007; Marques, 2016).

Lessa e colaboradores (2008) levaram o estudo a ratos espontaneamente hipertensos, primeiro injetando o extrato etanólico liofilizado via intraperitoneal e depois por administração crônica intragástrica. Em ambos os casos, a redução da pressão arterial foi observada, e no caso da administração oral, comparável à das drogas enalapril e atenolol. Os autores propuseram mecanismos envolvendo óxido nítrico, receptores muscarínicos colinérgicos e o fator ativador plaquetário (PAF).

Autores subsequentes confirmaram esse resultado e mostraram o envolvimento dos receptores muscarínico M3 endoteliais e bradicininérgicos B2, que induzem liberação do óxido nítrico (NO) e de prostaciclina, seguida da ativação de canais de potássio no músculo liso vascular (Prando *et al*., 2016; Carvalho *et al*., 2019).

Atividade diurética e renal

Em vista do uso popular como diurético, foi avaliado o efeito do extrato bruto etanólico das folhas de *Echinodorus macrophyllus* e de frações dele derivadas, quando administradas por via endogástrica, em ratos normais ou com necrose tubular aguda induzida por gentamicina (Cosenza, 2010; Portella *et al*., 2012). Não houve o efeito esperado sobre a diurese, mas a fração do extrato solúvel em butanol, rica em saponinas, reduziu a excreção de sódio e potássio nos ratos com necrose tubular. Estabeleceu-se que o extrato de *E. macrophyllus*, quando administrado ao mesmo tempo que gentamicina, inibiu os efeitos nefrotóxicos dela, indicando uma possível aplicação em medicina. Os autores sugerem que substâncias antioxidantes presentes no extrato, como flavonoides, têm um papel na proteção contra a nefrotoxicidade induzida por gentamicina (Portella *et al*., 2012).

Cardoso, Pereira e Lainetti (2003) administraram em quatro grupos de dez camundongos, respectivamente, salina, extrato aquoso a 5% ou 10% das folhas de *E. grandiflorus* (0,1ml/10g de peso) ou indometacina (5mg/kg), e observaram um aumento acentuado no volume de urina eliminada no curso de quatro horas (78-89% contra 22% do volume ingerido – salina – ou 56% – indometacina), confirmando a observação anterior de Ribeiro e colaboradores (1988).

Prando e colaboradores (2016) avaliaram o possível mecanismo envolvendo a atividade diurética da fração solúvel em etanol de *E. grandiflorus*. O efeito diurético da fração (30-300mg/kg, via oral) é comparável com o de hidroclorotiazida, em doses repetidas por sete dias. O mecanismo da prolongada diurese parece ser o mesmo responsável pela redução da hipertensão renovascular, ou seja, principalmente relacionado à ativação dos receptores muscarínicos e de bradicinina e seus efeitos sobre as prostaglandinas e o óxido nítrico.

Atividade analgésica e anti-inflamatória

Na investigação das atividades analgésica e anti-inflamatória do extrato metanólico de *rizomas* de *Echinodorus grandiflorus*, foram utilizados ensaios em camundongos e ratos. A avaliação da atividade analgésica consistiu do teste em camundongos, com contorções abdominais induzidas por ácido acético comparado com indometacina e o tempo da lambida da pata após injeção de formalina comparado com morfina. Os resultados indicaram que o extrato metanólico de rizomas de *E. grandiflorus* possui propriedade analgésica sobre o sistema nervoso periférico e central e também atividade anti-inflamatória moderada. Os autores reconhecem vários mecanismos distintos em jogo (Dutra *et al*., 2006). Os estudos anteriores, por exemplo, da ação anti-inflamatória contra o composto 48/80 (um polímero de N-metilfeniletilamina – formaldeído indutor de histamina) e contra serotonina, por Brito e colaboradores (1999), foram feitos com extratos das folhas e não do rizoma. Nestes, o fato de que havia atividade anti-inflamatória com extratos de polaridades diversas – aquoso, metanólico e hexânico – sugere a participação de diferentes substâncias ativas. Cardoso, Pereira e Lainetti (2003) mediram a evasão peritoneal de azul de Evans, uma técnica que avalia o efeito inflamatório de ácido acético intraperitoneal, e mostraram as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato aquoso das folhas de *E. grandiflorus* em camundongos. Dutra e colaboradores (2006) mediram o efeito anti-inflamatório do extrato metanólico do rizoma pela redução do edema de pata e do exsudato de pleurisia induzidos por carragenina. Em ambos os casos um efeito anti-inflamatório foi observado, embora apenas moderado em comparação com o controle positivo com indometacina.

Efeito anti-inflamatório semelhante foi observado com o extrato etanólico das folhas de *Echinodorus macrophyllus* (Rangel *et al*., 2010). Houve uma inibição significativa e potente do edema da pata induzida por carragenina e por dextrana em ratos e uma diminuição marcada na migração de leucócitos e o volume de exsudado em ratos com pleurisia induzida por carragenina. Houve ainda aumento da permeabilidade vascular induzida por ácido acético intraperitoneal e diminuição do edema de orelha induzida por óleo de cróton, via tópica, em camundongos. Os autores também observaram atividade antiulcerogênica em um modelo de lesões gástricas induzidas por etanol e indometacina.

Ainda em ensaios com a fração flavonoídica da infusão aquosa das folhas secas de *E. macrophyllus*, foi observada potente ação anti-inflamatória. Em modelos *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, a fração reduziu a migração de neutrófilos e a liberação de leucotrieno B_4 (Silva *et al*., 2016; Marques, 2016).

Na espécie *E. grandiflorus*, a fração rica em flavonas glicosiladas do extrato hidroetanólico (70%) das folhas, em um modelo artrítico em camundongos, suprimiu a in-

flamação das articulações e inibiu a destruição óssea e da cartilagem em comparação com o controle. A redução da migração de neutrófilos e de níveis de fatores associados à inflamação foi constatada (Garcia *et al.*, 2010, 2016a, 2016b).

Atividade sobre o sistema circulatório, colesterol e obesidade

Cardoso, Pereira e Lainetti (2005) mostraram que o chá a 5% de *E. grandiflorus* baixou os níveis plasmáticos de colesterol em animais tratados com uma solução oleosa de colesterol a 2%. Em animais normais aos quais foi disponibilizado o chá do chapéu-de-couro a 2,5% durante dez dias, observou-se uma redução do colesterol plasmático em relação ao valor controle. Os autores mencionam o uso popular do chá da planta na prevenção de arteriosclerose e como hipocolesterolêmico. O extrato metanólico da parte aérea fresca ressuspenso em água mostrou-se inibidor da lipase pancreática; os autores sugeriram que ele pudesse ser considerado como potencial droga contra hipercolesterolemia e obesidade (Souza *et al.*, 2012), porém os resultados de Silva, Bastos e Takahashi (2010, ver a seguir) tendem a invalidar o uso contra obesidade.

Gasparotto e colaboradores (2018) conduziram uma experiência semelhante de hipercolesterolemia, mas com coelhos. A fração solúvel em etanol de *E. grandiflorus* (10, 30 e 100mg/kg, via oral) demonstrou efeito de proteção cardíaca em coelhos alimentados com uma dieta rica em colesterol. Nos animais controle sem tratamento, essa dieta causou efeitos cardíacos adversos, como aumento dos níveis de peroxidação lipídica, decréscimo de superóxido dismutase (SOD) e de níveis de glutationa no miocárdio. Sinvastatina (2,5mg/kg) foi administrada como controle positivo. Após sessenta dias, os animais tratados com a fração, especialmente com a mais alta dose, experimentaram uma redução significativa desses efeitos adversos, comprovando a proteção da fração contra alterações cardíacas.

Atividade no sistema imunológico

O tratamento de camundongos com os extratos aquosos das partes aéreas de *Echinodorus macrophyllus* (0,5mg/kg, via oral), por sete dias, inibiu a produção de anticorpos (células B), e dosagens de 0,5 e 5mg/kg retardaram a hipersensibilidade, mediado por células T, reduzindo a infiltração subcutânea dos tecidos leucocitários. Num estudo *in vitro*, o extrato inibiu a produção de óxido nítrico, estimulando as células J774 de maneira dose-dependente, sem apresentar citotoxicidade. Esses efeitos imunossupressores suportam o uso terapêutico no tratamento de artrite reumatoide, que está ligada a uma ação autoimune associada aos macrófagos (células B e T) e à produção de óxido nítrico. Pinto e colaboradores (2007) recomendam cautela na aplicação clínica de drogas imunossupressoras.

Brugiolo e colaboradores (2011) acharam um efeito imunossupressor em *E. grandiflorus*. Os camundongos sensibilizados com ovalbumina e depois de 32 dias tratados durante oito dias, via oral, com o extrato aquoso das folhas (23mg/kg), quando expostos à ovalbumina via nasal, exibiram redução notável de todos os indicadores pulmonares de alergia, tanto celulares como bioquímicos. O controle positivo foi feito com dexametasona (3mg/kg) no mesmo período. Os autores consideraram o extrato aquoso um agente potencial para o tratamento de asma.

Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana de *E. macrophyllus* e de *E. grandiflorus* abrangendo o óleo essencial e extratos aquoso, metanólico, acetônico, hexânico e diclorometânico foi registrada por diversos autores (Pimenta *et al*., 1998; Duarte *et al*., 2002; Souza *et al*., 2004; Babicz *et al*., 2006; Brugiolo, 2010), referindo-se a *Pseudomonas aeroginosus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis e Micrococcus luteus*, mas essa atividade não parece ter tido aplicação na medicina (Silva *et al*., 2013). Da mesma maneira, há registro de atividade antitripanossomíase *in vitro* (Pimenta, 1998a, 1998b; Gibaldi *et al*., 2001) e contra *Leishmania major* (Pimenta, 2002).

Toxicologia

Foi avaliada a possível atividade genotóxica e citotóxica do extrato bruto hidroalcoólico (7:3) de folhas secas de *Echinodorus grandiflorus* em camundongos, utilizando o teste do micronúcleo para avaliar o possível aumento de eritrócitos policromáticos, em comparação com os normocromáticos na medula óssea. Também aplicaram o ensaio cometa para detectar quebras de DNA. Após 15 dias de tratamento com o extrato bruto na dosagem de 2.000mg/kg, não foram evidenciadas diferenças significativas que indicassem que o extrato bruto das folhas de *E. grandiflorus* apresentasse atividade citotóxica ou genotóxica, embora o extrato evidenciasse fraca atividade clastogênica em células sanguíneas periféricas. Os animais tratados com o extrato não sofreram perda de massa corpórea, tornando duvidoso o uso no tratamento de obesidade (Silva, Bastos & Takahashi, 2010).

No caso de *E. macrophyllus*, a toxicidade foi avaliada em ensaios *in vitro* e *in vivo*, com um extrato aquoso liofilizado das folhas secas. A mutagenicidade, *in vitro*, do extrato aquoso foi avaliada em *Salmonella typhimurium*, em quatro cepas, com e sem ativação metabólica. Não foi detectada atividade mutagênica com até 50mg/placa, confirmando os resultados obtidos anteriormente por Rivera e colaboradores (1994). Nenhum efeito citotóxico foi observado com o extrato bruto de *E. macrophyllus* até 7,5mg/ml no

crescimento exponencial de cultura de células epiteliais de rim e de hepatoma. Em ensaios *in vivo*, foram utilizados camundongos que receberam o extrato aquoso na água de beber por seis semanas. As doses diárias do extrato liofilizado ingeridas foram de 3, 23 e 297mg/kg, a dose de 23mg/kg sendo equivalente à dose humana. Outro grupo recebeu 2.200mg/kg do extrato bruto. No final do tratamento, uma diminuição no peso corpóreo na faixa de 5 a 47% foi observada e houve ligeiras indicações de toxicidade hepática subclínica. O ensaio cometa, que registra quebras de uma cadeia de DNA, foi negativo para genotoxicidade em células do fígado e sanguíneas. Somente com altas doses detectou-se alguma atividade genotóxica. Por outro lado, a dose de 23mg/kg, equivalente à dose diária recomendada em humanos, não mostrou nenhum efeito genotóxico que evidenciasse falta de segurança para o organismo humano (Lopes *et al*., 2000).

No entanto, quando extratos aquosos de *E. grandiflorus* são expostos ao calor a ponto de a reação de Maillard efetuar alteração de cor, Lima Dellamora e colaboradores (2014) previnem o risco de desenvolvimento de doenças degenerativas em pacientes que usem o medicamento a longo prazo e de maneira descontrolada.

Os resultados negativos de Lopes e colaboradores (2000) e Rivera e colaboradores (1994) foram contestados por Vidal e colaboradores (2010), que avaliaram possíveis efeitos mutagênico e genotóxico do extrato aquoso obtido por infusão das folhas secas de *E. macrophyllus*, por meio de ensaios em *Salmonella* e *Escherichia coli*, dirigidos à detecção de alterações de DNA, do tipo *frameshift* (delação de um ou mais pares de bases) ou substituição de purinas na indução das funções do cromoteste. Resultados positivos foram obtidos tanto em indução lisogênica como no cromoteste SOS. Houve forte tendência nas substituições de bases e *frameshifts* induzidos pelo extrato em *Escherichia coli* (cepas CC 103 e CC 104) e *Salmonella typhimurium* (cepa TA 98). Os autores concluíram que o extrato do chapéu-de-couro é genotóxico e mutagênico, conclusão já reportada por Alves (2001). Essas observações contrastam com as de Rivera e colaboradores (1994), que não acharam mutagenicidade em *Echinodorus macrophyllus*, mas acharam mutagenicidade pelo teste Ames em extratos aquosos de *Cymbopogon citratus*, *Hydrocotyle asiatica*, *Pfaffia iresinoides*, *Pfaffia paniculata*, *Phyllanthus tenellus* e *Solidago microglossa*, espécies de longo uso popular.

Martins e colaboradores (2004) observaram que o extrato hidroalcoólico (75% etanol) das folhas de *E. macrophyllus* apresentava baixa toxicidade aguda e subcrônica, mas com certo grau de citotoxicidade. O ensaio de toxicidade aguda foi avaliado em camundongos nas dosagens de 500 a 5.000mg/kg, via oral e via intraperitoneal, e o de toxicidade subcrônica em ratos nas dosagens de 5 e 100mg/kg diárias, via oral, durante trinta dias. Não foram observadas alterações significativas no consumo de água, ração,

ganho de peso ou nos parâmetros hematológicos e bioquímicos, assim como na análise histopatológica. Quando células mononucleadas do sangue periférico humano, coletadas de voluntários saudáveis, foram tratadas com concentrações do extrato etanólico das folhas variando entre 1 e 500 µg/ml, utilizando os ensaios de citotoxicidade (MTT) t e cometa, não foram identificados efeitos citotóxico ou genotóxico (Mendonça *et al.*, 2021). Brugiolo e colaboradores (2011) e Brugiolo (2010) mostraram que em ratas a administração oral do extrato aquoso das folhas de *E. grandiflorus* não alterava o ciclo reprodutivo, embora em altas doses, da ordem de 1000mg/kg, aparecessem sintomas de toxicidade às fêmeas, com alterações em fígado, rim e baço. Em ambas as espécies foi observada uma ligeira anemia em animais tratados com extrato aquoso de chapéu-de-couro (Brugiolo *et al.*, 2011; Brugiolo, 2010; Moreti *et al.*, 2006).

Efeitos colaterais

O extrato aquoso das folhas de *E. macrophyllus*, quando utilizado em superdosagem ou em tratamentos prolongados, pode causar diarreia (Lopes *et al.*, 2000).

Precauções

As pessoas que têm pressão baixa ou em tratamento com hipotensivos, ou com insuficiência renal e cardíaca, não devem fazer uso dos chás de *Echinodorus* spp. (Anvisa, 2011).

Posologia e formas de dosagem

As duas espécies são às vezes tratadas como sinônimas, e é razoável considerar as posologias a serem intercambiáveis (Alonso, 2016; Panizza, 1998).

***Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli**
As folhas podem ser utilizadas nas seguintes preparações:

Infusão: 1g de folhas secas para 150ml de água, três vezes ao dia, uso interno, como diurético e anti-inflamatório, em pacientes acima de 12 anos (Anvisa, 2010a).

Decocção ou infusão: 20g de folhas verdes em um litro de água (quatro a cinco xícaras do chá, por dia). Essa decocção deve ser usada em gargarejos (afecções bucofaríngeas), compressas e lavagens (Plantamed, 2013).

Pó (folhas): 300 a 600mg, três vezes ao dia (Alonso, 2016; Plantamed, 2013).

Maceração (rizoma): aplicação tópica sobre hérnia, dermatoses, furúnculos, reumatismo, hidrofobia (várias vezes ao dia) (Plantamed, 2013).

Echinodorus grandiflorus

Tintura (folhas a 10% em álcool): uma a três gotas/kg peso corporal, três vezes ao dia, sempre diluídas em água (meio copo, 50ml) (Pereira *et al*., 2014), ou 5ml três vezes ao dia (Alonso, 2016).

Regulamentações

Echinodorus grandiflorus (Cham. & Schltdl) Micheli está relacionada na 5ª Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a). *E. macrophyllus* (Kunth) Micheli é listada no Formulário Nacional (Anvisa, 2011) e na resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010 (Anvisa, 2010b).

Outras utilizações

A massa preparada do rizoma de *E. macrophyllus* pode ser usada em um doce caseiro que é considerado como depurativo do sangue (Receita Natural, 2011).

REFERÊNCIAS

ALONSO, J. R. *Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos.* São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

ALVES, A. M. *Efeitos genotóxicos, mutagênicos e angiogênicos dos fitoterápicos de chapéu-de-couro (Echinodorus macrophyllus) e erva-cidreira (Melissa officinalis) em sistemas biológicos*. 2001. Dissertação Mestrado em Biofísica, Rio de Janeiro, RJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *5ª Farmacopeia Brasileira*. v. 2. Monografias. Brasília: Anvisa, 2010a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC n. 10, 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2010b. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html>. Acesso em: 9 jun. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira*. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *6ª Farmacopeia Brasileira*. v. 2. Plantas Medicinais. Brasília: Anvisa, 2019.

ARAÚJO, C. V. D. *et al*. Efeitos cardiovasculares do extrato bruto de *Echinodorus grandiflorus* em ratos hipertensos. *In*: REUNIÃO ANUAL DA FESBE, 16, 2001, Caxambu.

BABICZ, I. *et al*. Estudo da composição química e avaliação antimicrobiana de extratos obtidos a partir de *Echinodorus macrophyllus. In*: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 29, 19-22 mar. 2006, Águas de Lindoia.

BARBOSA-FILHO, J. M. *et al*. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 15: 392-413, 2005.

BARROS, A. L. & SCREMIN-DIAS, E. Análise comparativa da folha de duas variedades de *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli, em ambientes distintos: Pantanal e Bonito, Mato Grosso do Sul. *In*: CONGRESSO NACIONAL DE BOTÂNICA, 52, 2001, João Pessoa.

BARROS, Z. A. *et al*. Efeitos hemodinâmicos do extrato bruto de *Echinodorus grandiflorus* em ratos normotensos e hipertensos. *In*: REUNIÃO ANUAL DA FESBE, 16, 1999, Caxambu.

BEVILAQUA, G. A. P. *et al*. Distribuição geográfica e composição química de chapéu-de-couro (*Echinodorus* spp.) no Rio Grande do Sul. *Ciência Rural*, 31(2): 213-218, 2001.

BOLZAN, A. A. *Monografia de Echinodorus grandiflorus*. Argentina: monografia apresentada finalização Curso Fitomedicina da Associação Argentina de Fitomedicina, 2009.

BONA, C.; BOEGER, M. R. & SANTOS, G. O. *Guia Ilustrado de Anatomia Vegetal*. Ribeirão Preto: Holos, 2004.

BRASIL. *Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil*. 2. ed. São Paulo: Indústria Gráfica Siqueira, 1959.

BRITO, F. A. *et al*. Inibição por extratos de Echinodorus grandiflorus do edema de pata induzido pelo composto 48/80, histamina e serotonina. *In*: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 14, 1999, Caxambu.

BRITO, R. V. *Análise de Amostras da Espécie* Echinodorus macrophyllus *Comercializadas no Município de Palmas – TO*, 2014. Dissertação Mestrado, Palmas: Universidade Luterana de Palmas.

BRUGIOLO, A. S. *et al*. Effects of aqueous extract of *Echinodorus grandiflorus* on the immune response in ovalbumin-induced pulmonary allergy. *Annais Allergy Asthma Immunology*, 106: 481-488, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.01.008>. Acesso em: 1 jul. 2022.

BRUGIOLO, S. S. S. Avaliação da toxicidade do extrato aquoso liofilizado de chapéu-de-couro *(Echinodorus grandiflorus)* em ratos prenhes, 2010. Tese de Doutorado, Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora.

CAILLEAUX, S. R. *et al*. Investigação dos efeitos vasodilatadores de extratos brutos de *Echinodorus grandiflorus* no rim isolado e perfundido de coelho. *In*: LATINO AMERICAN CONGRESS OF PHARMACOLOGY, 16, 2000, Águas de Lindoia.

CARDOSO, G. L. C.; PEREIRA, N. A. & LAINETTI, R. Avaliação das atividades antinociceptiva, anti-inflamatória e diurética de chapéu-de-couro (*Echinodorus grandiflorus*, [Cham., Schl.] Mitch. Alismataceae). *Revista Brasileira de Farmácia*, 84(1): 5-7, 2003.

CARDOSO, G. L. C.; PEREIRA, N. A. & LAINETTI, R. Avaliação da atividade do chapéu-de-couro (*Echinodorus grandiflorus*) (Cham. et Schl.) Mitch. (Alismataceae) sobre os níveis plasmáticos de colesterol em camundongos. *Revista Brasileira de Farmácia*, 86: 95-96, 2005.

CARVALHO, E. S. *et al.* Endothelium-dependent effects of *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli vascular resistance and its modulatory effects on k+ channels in mesenteric vascular beds mediated by m3-muscarinic and b2-bradykininergic receptors on peripheral. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/4109810>. Acesso em: 1 jul. 2022.

COIMBRA, R. *Manual de Fitoterapia*. 2. ed. Belém: Edições Cejup, 1994.

CORRÊA, P. M. *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, 1974.

COSENZA, G. P. *Efeito do Extrato Bruto das Folhas de Echinodorus macrophyllus e de Frações Semipurificadas sobre a Função Renal em Ratos com Necrose Tubular Aguda Induzida por Gentamicina*, 2010. Dissertação de Mestrado, Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais.

COSTA, M. *et al*. Isolation and synthesis of a new clerodane from *Echinodorus grandiflorus*. *Phytochemistry*, 50: 117-122, 1999.

DIAS, E. G. E. *et al*. Qualidade e autenticidade de folhas de chapéu-de-couro (*Echinodorus grandiflorus*) oriundas de fornecedores de São Paulo. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 15(2): 250-256, 2013.

DIAS DA SILVA, R. A. *Pharmacopeia dos Estados Unidos do Brasil*. 1. ed. São Paulo: Indústria Gráfica Siqueira, 1926 (publicação oficial 1929).

DUARTE, M. G. R. *et al.* Perfil fitoquímico e atividade antibacteriana *in vitro* de plantas invasoras. *Revista Lecta Bragança Paulista*, 20(2): 177-182, 2002.

DUTRA, R. C. *et al*. Investigação das atividades analgésica e anti-inflamatória do extrato metanólico dos rizomas de *Echinodorus grandiflorus. Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16(4): 469-474, 2006.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA (EMBRAPA). Pantanal Corumbá, Série Plantas Medicinais, Condimentares e Aromáticas Chapéu–de-Couro, 2006. Disponível em: <www.cpap.embrapa.br/publicacoes/online/FOL82.pdf>. Acesso em: 5 out. 2016.

FERRARI, J. M. *Contribuição ao Estudo das Monocotyledoneae Medicinais Indígenas da Zona Metalúrgica do Estado de Minas Gerais*, 1961. Tese de Doutorado, Belo Horizonte: Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais.

FLOR, R. V. *et al*. Drying of *Echinodorus macrophyllus* and autoclaving and lyophilization of the fluid-extract: effects on the pharmacochemical composition. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 21(3): 518-524, 2011.

GARCIA, E. F. *et al.* Antiedematogenic activity and phytochemical composition of preparations from *Echinodorus grandiflorus* leaves. *Phytomedicine*, 18: 80-86, 2010.

GARCIA, E. *et al*. Effect of the hydroethanolic extract from *Echinodorus grandiflorus* leaves and a fraction enriched in flavone-C-glycosides on antigen-induced arthritis in mice. *Planta Medica*, 82(5): 407-413, 2016a.

GARCIA, E. *et al*. *In vitro* TNF-α inhibition elicited by extracts from *Echinodorus grandiflorus* leaves and correlation with their phytochemical composition. *Planta Medica*, 82(4): 337-343, 2016b.

GASPAROTTO, F. M. *et al.* Heart-protective effects of *Echinodorus grandiflorus* in rabbits that are fed a high-cholesterol diet. *Planta Medica*, 84(17): 1.271-1.279, 2018.

GIBALDI, D. *et al. Trypanocidal activity of Echinodorus grandiflorus (Cham., Schltdl) Micheli - Alismataceae. In*: ANNUAL MEETING ON BASIC RESEARCH IN CHAGAS DISEASE, ANNUAL MEETING OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF PROTOZOOLOGY, 28, 17, 2001, Caxambu.

HAYNES, R. R. & NIELSEN, L. B. H. *Flora Neotropica. The Alismataceae*. Monograph 64. Nova York: New York Botanical Garden, 1994.

KOBAYASHI, J. *et al.* Chapecoderins A-C, new labdane- derived diterpenoids from *Echinodorus macrophyllus. Journal Natural Products*, 63: 375-377, 2000a.

KOBAYASHI, J. *et al*. Echinophyllins A and B, novel nitrogen-containing clerodane diterpenoids from *Echinodorus macrophyllus. Tetrahedron Letters*, 41: 2.939-2.943, 2000b.

LEITE, J. P. V. *et al*. Contribuição ao estudo farmacobotânico da *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli (chapéu-de-couro) - Alismataceae. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 17(2): 242-248, 2007.

LESSA, M. A. *et al*. Antihypertensive effects of crude extracts from leaves of *Echinodorus grandiflorus*. *Fundamental, Clinical Pharmacology*, 22: 161-168, 2008.

LIMA DELLAMORA, E. C. *et al.* Genotoxic Maillard byproducts in current phytopharmaceutical preparations of *Echinodorus grandiflorus*. *Anais Academia Brasileira Ciências*, 86(3): 1.385-1.394, 2014.

LOPES, C. L. *et al*. Toxicological evaluation by *in vitro* and *in vivo* assays of an aqueous extract prepared from *Echinodorus macrophyllus* leaves. *Toxicology Letters*, 116(3): 189-198, 2000.

LOPES, G. C. *et al*. Validação de metodologia analítica para a determinação de derivados do ácido *o*-hidroxicinâmico de *Echinodorus grandiflorus. Revista Brasileira Plantas Medicinais,* 14(3): 500-505, 2012.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil*. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

MANNS, D. & HARTMANN, R. Echinodol: a new cembrene derivate from *Echinodorus grandiflorus*. *Planta Medica*, 59(5): 465-466, 1993.

MARQUES, A. M. *Potencial Químico e Farmacológico de Echinodorus grandiflorus: uma espécie de uso popular com grande potencial para o desenvolvimento de um fitomedicamento no país*, 2016. Trabalho de Conclusão da Espcialização, Rio de Janeiro: do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz.

MARQUES, A. M. *et al*. *Echinodorus grandiflorus*: ethnobotanical, phytochemical and pharmacological overview of a medicinal plant used in Brazil. *Food and Chemical Toxicology*, 109: 1.032-1.047, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.026>. Acesso em: 15 jun. 2022.

MARQUESINI, N. R. *Plantas Usadas como Medicinais pelos Índios do Paraná e Santa Catarina – Sul do Brasil*, 1995. Tese de Doutorado, Curitiba: Universidade Federal do Paraná.

MARTINS, D. T. O. *et al*. *Avaliação da toxicidade do extrato hidroalcoólico das folhas de* Echinodorus macrophyllus *Michel (E Hem, Chapéu-de-couro)*. *In*: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 18, 2004, Manaus.

MARTINS, E. R. *et al*. *Plantas Medicinais.* Viçosa: Editora Universidade Federal de Viçosa, 1998.

MATOS, C. S. *et al*. Estudo dos mecanismos de ação envolvidos no efeito anti-hipertensivo de extratos brutos de *Echinodorus grandiflorus*. *In*: LATINO AMERICAN CONGRESS OF PHARMACOLOGY, 16, 2000, Águas de Lindoia.

MENDONÇA, L. M. *et al*. Avaliação *in vitro* dos efeitos citotóxico e genotóxico do extrato etanólico de *Echinodorus macrophyllus*. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 3(1): 12-21, 2021. Disponível em: <https://bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/117>. Acesso em: 14 jun. 2022.

MORETI, D. L. C. *et al*. Estudo hematológico em ratos sob ação de plantas medicinais. XXXVII. *Echinodorus macrophyllus* (Kunth.) Mich. *Revista Brasileira Plantas Medicinais*, 8(4): 162-164, 2006**.**

PANIZZA, S. *Plantas que Curam: cheiro de mato*. 28. ed. São Paulo: Ibrasa, 1998.

PEREIRA, A. M. S. *et al*. *Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza*. São Paulo: Betolucci, 2014.

PERIPOLLI, G. A.; BEVILAQUA, E. A. & NEDEL, L. Dormência e longevidade de sementes de chapéu-de-couro (*Echinodorus grandiflorus* Mich.) - Alismataceae. *Revista Brasileira de Sementes*, 22(1): 225-231, 2000.

PIMENTA, D. S. *Contribuição a Ecologia, Cultivo e Validação do Uso de Echinodorus grandiflorus (Cham. Schultdl.) Micheli (Chapéu-de-Couro)*, 2002. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz.

PIMENTA, D. S. *Coletânea Científica de Plantas de Uso Medicinal*. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005.

PIMENTA, D. S.; FIGUEIREDO, M. R. & KAPLAN, M. A. Essential oil from two populations of *Echinodorus grandiflorus* (Cham., Schltdl.) Micheli (Chapéu-de-couro). *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 78(4): 623-628, 2006.

PIMENTA, D. S. Avaliação de atividade tripanossomicida *in vitro* de *Echinodorus macrophyllus* (KUNTH) MICH. (Chapéu-de-couro). *In*: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998a, Águas de Lindoia.

PIMENTA, D. S. Investigação da atividade hipotensora de extratos brutos de *Echinodorus grandiflorus (Chamisso, Schlechtendal)* Micheli – Chapéu-de-couro. *In*: BIENAL DE PESQUISA DA FIOCRUZ, 1, 1998b, Rio de Janeiro.

PINTO, A. C. *et al*. Immunosuppressive effects of *Echinodorus macrophyllus* aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 435-439, 2007.

PLANTAMED. *Echinodorus macrophyllus*. Disponível em: <www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Echinodorus_macrophyllus.htm>. Acesso em: 20 nov. 2013.

PORTELLA, V. G. *et al*. Nephroprotective effect of *Echinodorus macrophyllus* Micheli on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephron Extra*, 2: 177-183, 2012.

POSSE, J. C. *Plantas Medicinais Utilizadas pelos Usuários do SUS nos Bairros de Paquetá e Santa Teresa: uma abordagem etnobotânica*, 2007. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

PRANDO, T. B. *et al*. Involvement of bradykinin B2 and muscarinic receptors in the prolonged diuretic and antihypertensive properties of *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli. *Phytomedicine*, 23(11): 1.249-1.258, 2016.

RANGEL, E. T. *et al*. Topical and systemic anti-inflammatory effects of *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli (Alismataceae). *Journal of Medicinal Food*, 13: 1.161-1.166, 2010.

RECEITA NATURAL. Site. 2012. Disponível em: <http://natural.enternauta.com.br/plantas-medicinais/chapeu-de-couro-propriedades-medicinais>. Acesso em: 7 nov. 2011.

RIBEIRO, R. A. *et al.* Acute antihypertensive effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo. *Journal of Ethnopharmacology*, 15: 261-269, 1986.

RIBEIRO, R. A. *et al*. Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo, Brasil. *Journal of Ethnopharmacology*, 24: 19-29, 1988.

RIVERA, I. G. *et al*. Genotoxicity assessment through the Ames test of medicinal-plants commonly used in Brazil. *Environmental Toxicology and Water Quality*, 9(2): 87-93, 1994.

SCHNITZLER, M.; PETEREIT, F. & NAHRSTEDT, A. *Trans*-Aconitic acid, glucosylflavones and hydroxycinnamoyltartaric acids from the leaves of *Echinodorus grandiflorus* ssp. *aureus*, a Brazilian medicinal plant. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 17(2): 149-154, 2007.

SHIGEMORI, H. *et al*. Echinodolides A and B, new cembrane diterpenoids with an eight membered lactone ring from the leaves of *Echinodorus macrophyllus*. *Journal of Natural Products*, 65(1): 82-84, 2002.

SILVA, C. J.; BASTOS, J. K. & TAKAHASHI, C. S. Evaluation of the genotoxic and cytotoxic effects of crude extracts of *Cordia ecalyculata* and *Echinodorus grandiflorus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 127: 445-450, 2010.

SILVA, G. P. *et al*. Flavonoid-enriched fraction from *Echinodorus macrophyllus* aqueous extract exhibits high *in-vitro* and *in-vivo* anti-inflammatory activity. *Journal Pharmacy Pharmacology*, 68(12): 1.584-1.596, 2016.

SILVA, T. M. *et al*. Effect of the γ-radiation on phenol fractions obtained from the leaves of *Echinodorus macrophyllus* Mich. *Radiation Physics and Chemistry*, 81: 22-26, 2012.

SILVA, T. M. *et al*. Changes in the essential oil composition of leaves of *Echinodorus macrophyllus* exposed to γ-radiation. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 23: 600-607, 2013.

SOUZA, G. C. *et al*. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in southern Brazil. *Journal Ethnopharmacology*, 90(1): 135-143, 2004.

SOUZA, S. P. *et al.* Seleção de extratos brutos de plantas com atividade antiobesidade. *Revista Brasileira Plantas Medicinais*, 14: 643-648, 2012.

STANT, M. Y. Anatomy of the Alismataceae. *Journal Linnean Society of London Botany*, 59: 1-42, 1964.

TANAKA, C. M. A. *Constituintes Químicos de Cinco Espécies de* Echinodorus *e Avaliação do β-pineno como Substrato para Obtenção de Quírons Mais Elaborados*, 2000. Tese de Doutorado, Campinas: Universidade Estadual de Campinas.

TANAKA, C. M. A. *et al*. Cembrane from *Echinodorus grandiflorus. Phytochesmistry*, 44(8): 1.547-1.549, 1997.

TIBIRIÇÁ, E. *et al*. Pharmacological mechanisms involved in the vasodilator effects of extracts from *Echinodorus grandiflorus*. *Journal of Pharmacology*, 111: 50-55, 2007.

TOMLINSON, P. B. *Anatomy of the Monocotyledons*. Oxford: Metcolfe, 1982.

TROPICOS. Missouri Botanical Garden. Disponível em: <www.tropicos.org>. Acesso em: 18 nov. 2013.

VIDAL, L. S. *et al*. Genotoxicity and mutagenicity of *Echinodorus macrophyllus* (Chapéu-de-couro) extracts. *Genetics and Molecular Biology*, 33(3): 549-557, 2010.

VIEIRA, M. F. & LIMA, N. A. S. Pollination of *Echinodorus grandiflorus* (Alismataceae). *Aquatic Botany*, 58: 89-98, 1997.

WIKIPÉDIA. Site. Chapéu-de-couro. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Chap%C3%A9u-de-couro>. Acesso em: 20 nov. 2013.

Erythrina spp. - Mulungu • Fabaceae (Leguminosae)

Erythrina velutina Willd., *Erythrina verna* Vell., *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth., *Erythrina falcata* Benth. e *Erythrina speciosa* Andrews

Erythrina velutina Willd.

Erythrina verna
Vell.

Palavras-chave: *Erythrina*; mulungu; planta medicinal; calmante; farmacologia; química.
Keywords: *Erythrina*; mulungu; medicinal plant; sedative; pharmacology; chemistry.

Parte utilizada

Em geral, a casca ou a entrecasca é usada, mas também há uso de folhas e flores.
De *E. velutina* (Dantas *et al*., 2004; Marchioro *et al*., 2005) e de *Erythrina falcata* (Vendruscolo, Simões & Mentz, 2005; Vendruscolo & Mentz, 2006) há uso das folhas, e com *E. mulungu, E. speciosa* e *Erythrina falcata*, das flores para os mesmos fins medicinais (Flausino Jr., 2006; Vendruscolo, Simões & Mentz, 2005; Vendruscolo & Mentz, 2006). Com *E. speciosa*, as três partes são empregadas (Lollato, Scarminio & Moreira, 2010).

Sinonímia

E. velutina: *Chirocalyx velutinus* Walp., *Corallodendron velutinum* (Willd.) Kuntze, *Erythrina aculeatissima* Desf., *Erythrina splendida* Diels (Lorenzi & Matos, 2008).
E. mulungu: *Corallodendron mulungu* (Mart. ex Benth.) Kuntze, *Erythrina christinae* Mart. (Lorenzi & Matos, 2008); *Erythrina verna* Vell. (Hocking, 1997), mas esta última considerada distinta atualmente.
E. verna Vell.: *Erythrina flammea* Herzog (alguns autores consideram *E. flammea* como sendo *Erythrina mulungu*).

Mulungu é o nome popular empregado para essas cinco espécies com as mesmas utilizações medicinais.

Erythrina speciosa Andrews: mulungu-do-litoral, eritrina-candelabro.
Erythrina mulungu Mart. ex. Benth.: amansa-senhor, árvore-de-coral, bico-de-papagaio, canivete, capa-homem, corticeira, flor-de-coral, suína, suína-suinã, tiricero.
Erythrina verna Vell.: suinã, mulungu.
Erythrina falcata Benth.: corticeira-da-serra, corticeira-do-mato, sinhanduva, sinandu
Erythrina velutina Willd.: suína, mulungu, canivete, corticeira.
E. poeppigiana (Walp.) Skeels.: mulungu.

Variedades e espécies botânicas correlatas

As seis espécies descritas são utilizadas medicinalmente para os mesmos fins (Lorenzi & Matos, 2002, 2008).

Erythrina mulungu
Mart. ex. Benth.

Origem da nomenclatura

O nome genérico *Erythrina* vem do grego *erythros*, que significa vermelho, em decorrência da cor das flores; e o nome popular mulungu vem do tupi, *murũgu* (Ferreira, 2009), ou, segundo outros autores, *mussungú* ou *muzungú*. Já o termo *velutina* vem do latim, devido ao fato de a folha apresentar indumento de delicados pelos macios.

Distribuição geográfica

Erythrina velutina, originária das regiões semiáridas, é encontrada não somente nos estados do Nordeste, mas também em Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo (Lorenzi, 1992).

Erythrina verna é encontrada na floresta pluvial numa faixa mais ao sul, estendendo-se desde a Bahia até os estados do Rio de Janeiro e São Paulo. Ocorre no interior da mata e às margens de trilhas, geralmente sobre substrato seco (Krukoff & Barneby, 1974).

Erythrina mulungu é nativa do Sudeste, do Sul e do Centro-Oeste. Como as árvores de várias espécies de *Erythrina* são ornamentais, várias delas são amplamente distribuídas além das suas regiões de origem (Lorenzi, 1992).

Erythrina falcata ocorre em diversos países da América do Sul: Argentina, Bolívia, Paraguai, Peru e no Brasil desde Minas Gerais, Mato Grosso do Sul até o Rio Grande do Sul (Carvalho, 2003).

Erythrina speciosa distribui-se pela América do Sul; no Brasil, é encontrada naturalmente nas regiões Sudeste e Sul, chegando até Santa Catarina (Krukoff & Barneby, 1974; Lima, 1995; Lorenzi, 1992).

Descrição botânica

Características macroscópicas

***Erythrina velutina* Willd.**

É uma espécie arbórea aculeada, decíduo de mudança foliar. As árvores maiores atingem em sua idade adulta dimensões próximas a 12-15m de altura e 70-80cm de diâmetro. O tronco é reto a levemente tortuoso, e os ramos são pouco aculeados. O fuste é geralmente curto, medindo até 5m de comprimento.

A ramificação é dicotômica, a copa ampla, aberta e arredondada. A casca mede até 25mm de espessura. O ritidoma é liso a levemente áspero.

As folhas são compostas trifoliadas, sustentadas por pecíolo de 6cm a 14cm de comprimento; os folíolos são orbiculares, oval-rômbeos ou triangulares, cartáceos, com a

Erythrina falcata
Benth.

face ventral apenas pulverulenta e dorsal, de cor verde mais clara revestida por densa pilosidade de feltros, medindo de 6 a 12cm de comprimento por 5 a 14cm de largura.
As inflorescências ocorrem em fascículos axilares, medindo de 12 a 20cm de comprimento e com três flores. O vexilo é alaranjado ou vermelho-rutilante, com lâmina quase orbicular e cálice espatáceo.
Os frutos são um tanto curvos, de ápices e bases agudas, internamente não septados, com uma a três sementes.
As sementes são bicolores, denominadas miméticas, de coloração vermelho-escura e vermelho-alaranjada. São também subquadrangulares ou oblongas, com um hilo curto de posição mediana (Carvalho, 2008).

***Erythrina verna* Vell.**
Árvore de 15-20m de altura, tronco aculeado, ramo glabrescente, lenticelado, aculeado. Folha caduca no período reprodutivo; estípula caduca; estipela glanduliforme; pecíolo 6,8-13cm; raque 3-9cm; pecíolo, raque e nervuras sem acúleos; folíolos laterais assimétricos, folíolo terminal 13-20 x 12,0-15,5cm, amplo elíptico ou oval, base obtusa a levemente cuneada, ápice agudo e acuminado, concolor, face adaxial glabrescente; face abaxial tomentosa; venação broquidódroma. Pseudo-racemo 10-20cm, axilar; bráctea e bractéola caducas. Flor 2,0-4,5cm; pedicelo 15-35mm; cálice campanulado, tomentoso externamente e glabro internamente, persistente no fruto; tubo calicino 4-6mm; corola laranja-avermelhada; vexilo 26-45x17-30mm, amplo elíptico; alas 9-13x5mm, oblongas, menores que a carena; pétalas da carena 27-30x10-12mm, falcadas; estames diadelfos, 9+1; ovário estipitado, estípite 0,5-0,7mm, tomentoso; estilete levemente curvado e glabro. Folículo 11,0-15,5 x 1,3-1,5cm, estípite 20-23mm, papiráceo, brilhante internamente, glabrescente, castanho-escuro e polispérmico.
A espécie caracteriza-se pelas inflorescências em pseudo-racemo axilares, corola laranja-avermelhada e fruto tipo folículo.
Floresce a partir de meados de agosto com a árvore totalmente destituída da folhagem, prolongando-se até o final de setembro. Os frutos amadurecem em outubro-novembro com a planta ainda sem folha. Logo após a queda dos frutos, inicia-se a formação da nova folhagem (Bortoluzzi *et al*., 2004).
Possivelmente sinônimo a *E. mulungu*, cuja descrição se segue.

***Erythrina mulungu* Mart. ex. Benth.**
Árvore de copa arredondada, espinhenta, decídua, de 10 a 14m de altura, o tronco com 40 a 50cm de diâmetro, revestido por grossa casca corticosa e fissurada.
Folhas compostas trifolioladas, com folíolos coriáceos entre 7 e 10cm de comprimen-

Erythrina speciosa
Andrews

to. Flores reunidas em amplas panículas terminais, que surgem durante os meses de julho-setembro, quando a árvore já está quase completamente sem folhas. Frutos pequenos do tipo vagem, que amadurecem a partir do final de setembro, deiscentes, de 6 a 12cm de comprimento, com até seis sementes de cor parda (Lorenzi, 1992).

***Erythrina falcata* Benth.**

Árvore de grande porte, espinhenta, com até 35m de altura, e o tronco com 90cm de diâmetro. Suas flores são vermelhas ou alaranjadas, de 3 a 5cm de comprimento, situadas em numerosos cachos pendentes na extremidade de ramos (Carvalho, 2003). O tronco apresenta coloração cinzenta, suberoso, com fendas verticais. A casca é de consistência muito dura, de difícil corte; já a parte interna apresenta-se porosa, com muitas fibras. As extremidades dos ramos, bem como a planta jovem, possuem casca com coloração avermelhada e muitos acúleos. A casca do caule adulto apresenta acúleos cônicos, com cerca de 1cm na base e igual medida em alturas, tendo nas fendas do súber a presença de liquens e musgos. A copa é irregular, medindo em torno de 8m de largura. As folhas compostas são trifolioladas, com pecíolos desprovidos de pelos, porém com espinhos que se seguem até as nervuras dos folíolos (Almeida, 2010).

***Erythrina speciosa* Andrews**

Árvore de 3-4m de altura, tronco aculeado, ramo glabrescente, lenticelado e aculeado. Folha caduca no período reprodutivo; estípula caduca; estipela glanduliforme; pecíolo 6-7cm, raque 1-3cm, pecíolo, raque e nervura mediana dos folíolos com acúleos; folíolos laterais assimétricos, folíolo terminal 6,2-12x8,0-10,4cm, ovado a romboidal, base obtusa a subtruncata, ápice agudo, concolor, ambas as faces velutinas; venação broquidódroma. Racemo 18-21cm, terminal; bráctea e bractéola persistente. Flor 5,2-7cm; pedicelo 3-5mm, viloso; cálice campanulado e calcarado no lado carenal, velutinosa externamente e glabro internamente; tubo calicino 10-12mm, corola vermelha; vexilo 50-70x10-14mm, estreitamente elíptico; alas 6-11x10-25mm, oblongas e elípticas, menores que a carena; pétalas da carena 19-31x5-7mm, oblongas; estames diadelfos 9+1; ovário estipitado, estípite 5-6mm, viloso; estilete levemente curvado e glabro. Legume 17,5-19,0 x 1,1-1,2cm, estípite 15-20mm, oblongo, valvas cartáceas; polispérmico. As características que a diferenciam da *E. verna* (ver anteriormente) são pela presença de acúleos no tronco, dorso do pecíolo, raque e na nervura mediana dos folíolos, pelas inflorescências em racemos terminais; corola vermelha com o vexilo estreitamente elíptico, cerca de cinco vezes mais longo do que largo e fruto tipo legume (Bortoluzzi, 2004).

Características microscópicas

O estudo da anatomia floral de *E. velutina* realizado por Peçanha (1997) revelou a ocorrência de nectários estruturais e não estruturais posicionados em diferentes regiões da estrutura floral. Foram identificados nectários talâmicos do tipo estruturais. Os nectários extraflorais são elevado-estipuliformes e com poro secretor ventral, ocorrendo aos pares na raque e no pedicelo; são levemente projetados, verdes e variam de 1,0-2,0mm de comprimento. Ocorre ainda um par de nectários florais localizado no receptáculo floral (Melo *et al.*, 2010).

Erythrina falcata Benth não tem pelos tectores, mas possui uma quantidade menor de estômatos na epiderme superior e grande quantidade de cristais prismáticos em forma de ataúde. Nos cortes transversais da folha, revela nervura principal em aspecto ovalado, com uma protuberância na face adaxial, um conjunto de 10-13 feixes vasculares colaterais abertos; a epiderme é desprovida de tricomas e é constituída de células de contorno irregular, grande parte delas de forma arredondada simulando a forma de mamilo, e a cutícula é espessa. Os cortes histológicos das aletas do limbo mostram um mesófilo heterogêneo com três camadas de células no parênquima paliçádico, epiderme espessa e ausência de tricomas. Em relação aos cortes histológicos das cascas, foi observada a presença de grande quantidade de cristais prismáticos em forma de ataúde, muitos feixes de fibras; os cristais prismáticos concentram-se em volta das fibras, em bainhas cristalíferas localizadas no parênquima cortical secundário, podendo ser observados também ceratênquimas tanto em corte longitudinal radial como no corte tangencial (Almeida, 2010).
A ultraestrutura microscópica dos nectários de *Erythrina speciosa* é descrita em detalhe por Paiva (2009).

Cultivo e propagação

A *Erythrina velutina* prefere solos coluviais de natureza úmida e aluviais, com textura arenosa ou argilosa. É uma espécie intolerante ao frio. Espécies do gênero *Erythrina* ocorrem desde o bosque tropical chuvoso de terras baixas e desertos subtropicais muito áridos até bosques montanos acima de 3.000m de altitude. É recomendado semear duas sementes em sacos de polietileno de 20cm com 7cm de diâmetro, ou em tubetes de polipropileno de tamanho médio. O replantio pode ser feito uma a duas semanas após a germinação. O mulungu pode ser associado com espécies pioneiras e secundárias e como cerca viva, por ser espinhento (Carvalho, 2008).
A propagação dessa espécie pode ser efetuada pela via assexuada (Neves *et al.*, 2006), sexuada (Silva *et al.*, 2007) ou por micropropagação (Costa, Nepomuceno & Santana, 2010).

A *Erythrina verna* é planta decídua, heliófita, pioneira, característica da floresta pluvial atlântica. Ocorre preferencialmente em solos bem drenados de encostas. É encontrada principalmente em formações secundárias e matas abertas.
Reproduz-se tanto por sementes como por estacas. A reprodução seminal é obtida colocando-se as sementes para germinar, logo que colhidas e sem nenhum tratamento, diretamente em recipientes individuais contendo substrato organo-arenoso; cobri-las com uma camada de 0,5cm de substrato peneirado e irrigar diariamente. A taxa de germinação geralmente é alta e ocorre em 5-10 dias. As mudas desenvolvem-se rapidamente, ficando prontas para plantio no local definitivo em menos de quatro meses. O desenvolvimento das plantas no campo é rápido, alcançando 3,5m aos dois anos (Lorenzi, 1992).

A *Erythrina mulungu* é planta decídua, heliófita, pioneira e característica das partes mais secas da floresta latifoliada semidecidual, e sua ocorrência é principalmente em formações secundárias, como capoeiras e capoeirões. Produz anualmente grande quantidade de sementes viáveis.
Reproduz-se tanto por sementes como por estacas. A reprodução seminal é obtida sem nenhum tratamento, diretamente em recipientes individuais contendo substrato organo-arenoso; a emergência ocorre em 10-20 dias, e a taxa de germinação geralmente é alta. As mudas desenvolvem-se rapidamente, ficando prontas para plantio no local definitivo em menos de quatro meses. O desenvolvimento das plantas no campo é apenas moderado, alcançando 2,5m aos dois anos (Lorenzi, 1992).

A *Erythrina falcata* é encontrada com regularidade em formações secundárias e capoeiras, sendo típica para o sopé das grandes serras. É planta decídua, heliófita, seletiva higrófita, característica de várzeas e início de encostas (Lorenzi, 1992). Floresce durante o mês de junho, prolongando-se até novembro, quando aparecem também as novas folhas. Os frutos, do tipo legume, amadurecem em setembro-novembro, entretanto permanecem sobre a árvore por mais alguns meses (Almeida, 2010).

A *Erythrina speciosa* reproduz-se tanto por sementes como por estacas. Os frutos são colhidos diretamente da árvore quando iniciarem a queda espontânea, ou recolhidos no chão após a queda, em seguida deixando-se secar ao sol para a retirada das sementes. Um quilograma de frutos contém aproximadamente 2.600 unidades, cuja viabilidade germinativa é superior a três meses.
As sementes, logo que colhidas e sem nenhum tratamento, são colocadas diretamente em recipientes individuais contendo substrato organo-arenoso, cobertas com uma ca-

mada de 0,5cm de substrato peneirado e irrigadas diariamente. A emergência ocorre em 10-20 dias, e a taxa de germinação geralmente é alta. As mudas desenvolvem-se rapidamente, ficando prontas para plantio no local definitivo em menos de quatro meses. O desenvolvimento das plantas no campo é rápido, alcançando 3m aos dois anos (Lorenzi & Matos, 2002).

Constituintes químicos principais

Aromáticos simples

Ácido cinâmico (0,54%, *E. velutina*) (Virtuoso, 2005).

Esteroides e triterpenoides

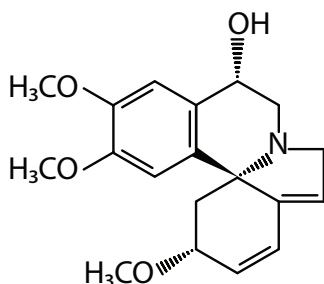
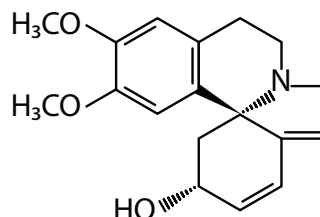
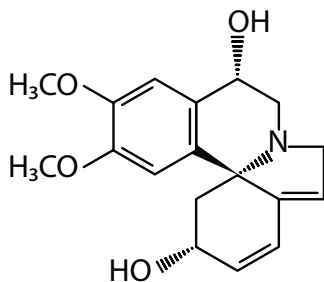
Beta-sitosterol (0,8%), estigmasterol (1,0%), alfa-amirina (0,40%), beta-amirina (0,38%) e lupeol (2,95%) (*E. velutina*, extrato hidroalcoólico das cascas) (Virtuoso, 2005), fitol (*E. mulungu*, extrato metanólico das flores secas) (Sarragiotto, Leitão-Filho & Marsaioli, 1981).

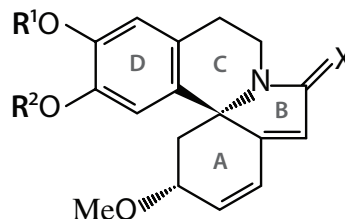
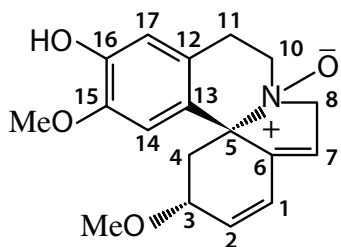
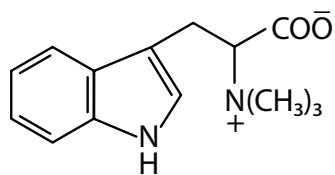
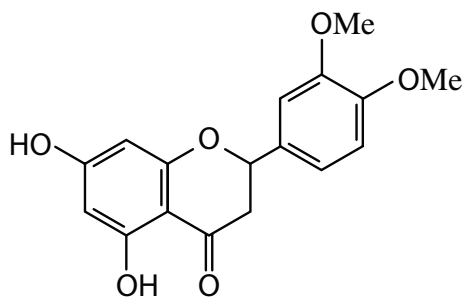
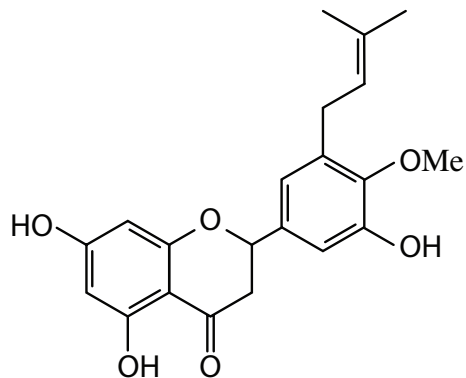
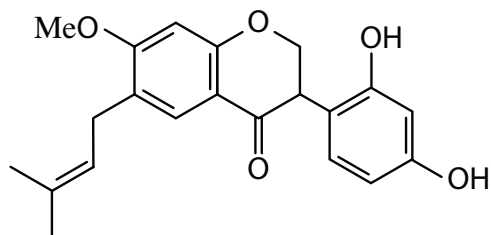
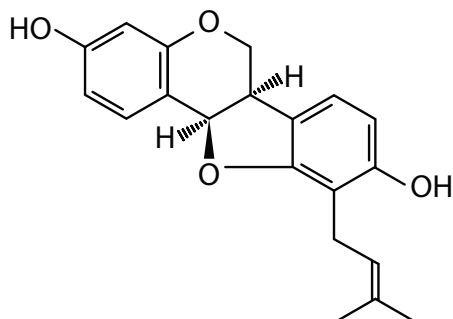
Flavonoides

Foram isoladas de *E. velutina* as flavanonas homohesperetina e 4'-*O*-metilsigmoidina, a isoflavanona erivelutinona (2',4'-dihidroxi-6-fenil-7-metoxiisoflavanona) e a pterocarpana faseolidina (Cunha *et al*., 1996; Rabelo *et al*., 2001).
Do extrato hidroalcoólico do caule de *E. speciosa* foram isoladas e identificadas a alpinum-isoflavona e a derrona (Plaza *et al*., 2005), isoflavonas estas que têm um anel dimetil-pirânico nas posições 6, 7 e 7, 8, respectivamente.

Alcaloides

Grupo de alcaloides tetracíclicos, característico do gênero *Erythrina* (Hargreaves *et al*., 1974). Esses alcaloides ocorrem em várias partes da planta, como: casca, folha, flor e semente. A eritravina e a 11-hidroxi-eritravina foram isoladas de cascas e folhas de *E. velutina* (Flausino Jr., 2007) e das flores de *E. mulungu*. Outros alcaloides encontrados em várias das cinco espécies são eritrina, erisotrina e o seu N-óxido, eritrartina e o seu N-óxido, eritralina, erisodina, erisovina, erisopina, erisonina, erisolina, erisotina, eritratidina e outros (Carvalho, 2008; Faria *et al*., 2007; Flausino Jr. *et al*., 2007b; Sarragiotto, Leitão-Filho & Marsaioli, 1981; Plaza *et al*., 2005). Além dos tetracíclicos, há o alcaloide indólico hepaforina (N, N-dimetil-triptofano) isolado do extrato metanólico das sementes, presente em *E. velutina* (Ozawa *et al*., 2008, 2009) e *E. mulungu* (Sarragiotto, Leitão-Filho & Marsaioli, 1981).

Estruturas químicas

Eritrartina
(11-OH-erisotrina)

Eritravina

11-hidroxi-eritravina

2 R1 = R2 = -CH2-, X=H2 eritralina
3 R1 = R2 = -CH2-, X=O 8-oxo-eritralina
4 R1 = R2 = Me, X=H2 erisotrina
5 R1 = H, R2 = Me, X=H2 erisodina
6 R1 = Me, R2 = H, X=H2 erisovina
7 R1 = Glu, R2 = Me, X=H2 glicoerisodina

Erisodina N-óxido

Hepaforina

Homohesperetina

4'-*O*-metilsigmoidina

Erivelutinona

Faseolidina

Usos medicinais

Usos tradicionais

O uso principal de cinco espécies do gênero *Erythrina* em medicina tradicional é como ansiolítico (Lorenzi & Matos, 2008). Essa utilização popular vem desde a Antiguidade e está intimamente ligada a rituais místicos e religiosos dos povos indígenas e africanos. O interesse pelo estudo teve seu início em 1877, quando Dominguez e Altamiro descobriram a ação farmacológica do extrato das sementes da *E. americana*, semelhante aos efeitos da d-tubocurarina (substância extraída de *Chondodendron tomentosum*), com atividade fisiológica semelhante à ação do curare (Garin-Aguilar *et al.*, 2000; Hargreaves *et al.*, 1974; Hider *et al.*, 1986; Soares, Pitoli & Scarmino, 2009).

Usos da casca e das folhas em diversas preparações de uma ou outra das espécies como analgésico, anti-inflamatório e antibacteriano são relatados por Onusic e colaborado-

res (2002) e Holetz e colaboradores (2002). Em uma análise de plantas ansiolíticas e hipnóticas de uso de indígenas, afro-brasileiros e ribeirinhos, Rodrigues e colaboradores (2008) mostraram que as quatro espécies *E. mulungu*, *E. corallodendron*, *E. speciosa* e *E. velutina* contêm os alcaloides que produzem os efeitos hipnótico e sedativo desejados pelos usuários.

A utilização de extratos das folhas de *Erythrina speciosa* entre outras espécies, na medicina popular no sul do Brasil, é registrada por Lollato, Scarminio e Moreira (2010). Almeida (2010) informa que as folhas e as cascas são usadas por seus efeitos sedativo, tranquilizante e relaxante. A casca do caule da espécie *Erythrina variegata*, que ocorre na Índia, também é utilizada popularmente com efeito ansiolítico e anticonvulsivante, tendo sido demonstrada uma significante modulação dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cerebelo de ratos (Pitchaiah *et al.*, 2010).

Além dos empregos citados, outros autores citam a aplicação de preparações de casca de *E. velutina* como sudorífica, emoliente (Carvalho, 2008; Centenaro *et al.*, 2009; Lorenzi & Matos, 2008). A infusão e a decocção da casca do caule de *E. velutina* são empregadas no combate à tosse e à bronquite, em tratamento de verminoses, hemorroidas e na cura de picadas de lacraia e escorpião; e os frutos secos como anestésico, por exemplo, em dor de dente, e como sedativo em tosses e bronquites. O decocto das cascas da *Erythrina velutina* também é usado para acelerar a maturação de abscessos nas gengivas (Agra *et al.*, 2008; Carvalho, 2008).

Vendruscolo, Simões e Mentz (2005) e Vendruscolo e Mentz (2006), em levantamento etnobotânico, registram o emprego das folhas de *E. falcata* e de *E. velutina* no combate de sangramentos da gengiva e em sinusite, e citam a utilização da entrecasca como cicatrizante e no reumatismo.

Rodrigues e colaboradores (2008) registram o uso por três culturas no sul do Brasil das cascas de *E. velutina* e *E. mulungu* como sedativo e hipnótico, e há o registro de Cruz (1979) do uso da casca do caule como analgésico, anti-inflamatório e antibacteriano.

Na medicina tradicional, a casca da *E. mulungu* tem sido usada há muito tempo pelas populações indígenas como sedativo. Na medicina herbária, é um excelente sedativo para acalmar tosses nervosas, ansiedade e problemas do sistema nervoso, inclusive agitação psicomotora e insônia. É também empregada contra asma, bronquite, hepatite, gengivite, inflamação hepática, esplênica e febre intermitente (Lorenzi & Matos, 2002).

Assim, os extratos de diferentes espécies de *Erythrina* passaram a ter suas propriedades fitoquímicas e farmacológicas investigadas, resultando na identificação em 1937 por Folkers e Major dos alcaloides tetracíclicos, tipo eritrina, como princípios ativos (Flausino Jr., 2006).

Usos descritos em farmacopeias e documentos oficiais
O uso de *E. mulungu* como sedativo e calmante é registrado na 1ª, na 2ª e na 4ª Farmacopeias Brasileiras. Uma decocção da casca de *Erythrina verna* é listada no Formulário Nacional (Anvisa, 2010) com indicação para "quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave".

Outras utilizações
As flores do mulungu, quando maceradas, são empregadas como corantes por possuírem uma tinta amarelo-avermelhada, utilizada no tingimento de panos (Carvalho, 2008).
As flores da *Erythrina velutina* são comestíveis cruas ou cozidas (Carvalho, 2008).
No artesanato, as sementes *E. velutina* são utilizadas para confeccionar colares, pulseiras e brincos (Carvalho, 2008).
Vitali-Veiga e Machado (2000) observaram que as flores de *E. speciosa* constituem importante fonte alimentar para as aves no inverno, em área urbana da cidade de Rio Claro (SP).

Farmacologia

Atividade ansiolítica e sobre o sistema nervoso central
A confirmação da atividade ansiolítica em camundongos e ratos foi obtida por vários autores, mediante ensaios de labirintos de cruz e de T elevados, campo escuro e claro etc. O efeito ansiolítico foi observado com extrato hidroalcoólico da casca de *E. velutina*, em geral com doses entre 50-100mg/kg (camundongos) e 100-400mg/kg (ratos), por via oral aguda, e de 5 a 100mg/kg/dia por via oral crônica (camundongos, 26 dias) ou 50-200mg/kg/dia, por via oral crônica (ratos) (Raupp, 2006; Raupp *et al.*, 2008; Ribeiro *et al.*, 2006). Um resultado interessante é a observação de Raupp e colaboradores (2008) de que nas doses baixas havia também um efeito amnésico que desaparecia nas doses mais altas, em contraste com os ansiolíticos benzodiazepínicos que causam amnésia nas doses usadas para reduzir a ansiedade. Onusic e colaboradores (2002) investigaram o efeito agudo sobre ansiedade em ratos com o extrato hidroalcoólico das flores de *E. mulungu* (100, 200 e 400mg/kg, via oral agudo) e concluíram que o extrato testado é ansiolítico. Em 2003, a mesma equipe avaliou o efeito crônico do mesmo extrato, via oral, em ratos nas doses de 50, 100 e 200mg/kg, evidenciando respostas como ansiolítico e panicolítico (antipânico). Esse efeito panicolítico foi igualmente detectado por Ribeiro e colaboradores (2006) no extrato hidroalcoólico da casca de *E. mulungu* em regime via oral crônico em ratos. Um efeito ansiolítico também foi

encontrado por Pereira e Machado (2008) com o extrato hidroalcoólico da casca de *E. verna* em camundongos, por via intraperitoneal usando clonazepam como controle positivo. Vasconcelos e colaboradores (2003, 2004, 2007), trabalhando com os extratos hidroalcoólicos da casca de *E. velutina* e *E. mulungu*, também via intraperitoneal em camundongos a 200-400mg/kg, acharam efeitos analgésico, depressor do sistema nervoso central e anticonvulsivante (este último em ataque induzido por estricnina, mas não quando induzido por pentilenotetrazol PTZ).
Em contraste com os extratos das cascas, estudos com os extratos das folhas de *E. velutina* mostraram efeitos sedativo, amnésico, hipnótico (Dantas *et al*., 2004), analgésico (Marchioro *et al*., 2005) e relaxante (Santos *et al*., 2007). De forma similar, Lollato, Scarmino e Moreira (2010) não conseguiram confirmar o efeito ansiolítico de extrato aquoso e de uma fração diclorometânica das folhas da *E. speciosa*, mas não descartaram um efeito central do tipo serotonérgico. Os estudos feitos por Lollato, Scarminio e Moreira (2010) com o extrato aquoso das folhas de *E. speciosa* deixam dúvidas sobre a natureza do efeito central da droga. No entanto, os autores questionam a validade dos modelos de ensaio empregados nesses estudos, que medem prioritariamente efeitos GABAérgico-benzodiazepínicos que possam diferir em mecanismo dos efeitos ansiolítico e sedativo inerente da droga popular.
Flausino Jr. e colaboradores (2007a, 2007b), nos seus estudos sobre extratos das flores de *E. mulungu*, acharam um efeito ansiolítico tanto no extrato bruto ao nível de 100 a 400mg/kg, via oral agudo, e 50-200mg/kg crônico (21 dias), como também nos alcaloides isolados eritravina, 11-hidroxieritravina e eritratina de 3 a 10mg/kg, via oral agudo em camundongos. Detectaram um provável efeito sinérgico entre esses alcaloides e outros constituintes presentes no extrato (Flausino Jr., 2006; Flausino Jr. *et al*., 2007a, 2007b).
Lollato, Scarminio e Moreira (2010) não especificaram a parte de *E. speciosa* utilizada popularmente no Sul, mas segundo Rodrigues e colaboradores (2008), é a decocção da casca, que é usada como tranquilizante e sedativo.

Atividade antibacteriana
Em estudo avaliando o potencial microbiológico, foram testadas oito cepas de bactérias patogênicas com o extrato etanólico bruto e fração hexânica das cascas de *Erythrina velutina*. A atividade foi encontrada somente em *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* a 312mg/ml, a concentração mais elevada ensaiada (Virtuoso *et al*., 2005).
Holetz e colaboradores (2002) e Pessini e colaboradores (2003) realizaram uma triagem com 13 plantas medicinais avaliando o potencial antibacteriano e antifúngico; dentre elas, encontra-se a *Erythrina speciosa*. O extrato hidroalcoólico do caule mostrou uma

concentração mínima inibitória (MIC) de 500μg/ml para a cepa de *Staphylococus aureus* (ATCC 25923) e de 250μg/ml para *Bacillus subtilis* (ATCC 6623). Neste teste, o extrato etanólico e frações dele não tiveram atividade antifúngica.

Atividade antinociceptiva

Vasconcelos e colaboradores (2003) avaliaram o efeito antinociceptivo do extrato hidroalcoólico da casca do caule de *E. velutina* e *E. mulungu* em camundongos. A inibição das contorções abdominais provocadas por injeção de ácido acético foi observada nas doses de 200mg, via intraperitoneal (88,6% e 86,8%), e 400mg/kg, via intraperitoneal (95,5% e 83,5%), para ambas as espécies comparadas ao controle, demonstrando assim significante efeito antinociceptivo em camundongos, independentemente do sistema opioide.

Oliveira (2009) compilou tabelas das espécies de *Erythrina* com uso medicinal popular, apresentando atividades biológicas, partes da planta utilizada, país, forma e via de administração, classes e subclasses dos constituintes químicos presentes e bibliografia. Em *Erythrina mulungu*, extratos brutos do caule, da casca do caule, da raiz e da casca da raiz, e também com frações clorofórmica e de acetato de etila, foram examinados nos ensaios de contorções abdominais por injeção de ácido acético, da dor causada pela injeção na pata de formalina, nos ensaios da placa quente e de inflamação do peritônio induzida por zimosan A. Foram observados efeitos anti-inflamatório e analgésico periférico, mas nenhuma ação central.

Marchioro e colaboradores (2005) trabalharam com o extrato aquoso das folhas da *Erythrina velutina*, a doses de 300 e 600mg/kg, via oral, em ratos. Oliveira (2009) avaliou as atividades anti-inflamatória e nociceptiva do extrato etanólico da casca da raiz, casca do caule e do caule de *Erythrina mulngu* usando os ensaios de injeção de formalina a 1%, ácido acético e da placa quente em camundongos. Os ensaios mostraram que esse extrato tem propriedades anti-inflamatória e antinociceptiva, mas não antiedematogênica.

Atividade antiparasitária

Os testes realizados *in vitro* com o extrato etanólico das folhas de *E. speciosa* evidenciaram efeitos significativos contra a forma epimastigota do *Trypanosoma cruzi* (cepa Y) (Pinge-Filho *et al*., 2004; Faria, T. J. *et al*., 2007).

Atividade inibitória de receptores nicotínicos

A atividade inibitória de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) (Williams & Robinson, 1984) por alcaloides do grupo de *Erythrina* foi relacionada por Iturriaga-

Vasquez e colaboradores (2010) a interações moleculares entre determinadas funções desses alcaloides e os receptores. Os autores especulam sobre a possível aplicação dos alcaloides, não somente no vício associado à nicotina, mas também no tratamento de certas doenças neurológicas, como doenças de Parkinson, Alzheimer, depressão e déficit de atenção. Esse estudo se relaciona com outros em que a atividade de *Erythrina* foi relacionada, em parte, a uma interação com receptores GABA-A (ácido-gama-aminobutírico), receptores esses do mesmo subgrupo que os nAChRs (Carvalho *et al.*, 2009).

Toxicologia

Craveiro e colaboradores (2008) avaliaram a toxicidade aguda do extrato aquoso de folhas de *Erythrina velutina*, utilizando um protocolo experimental de acordo com o Guia para Realização de Estudos de Toxicidade Pré-clínica de Fitoterápicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2004). Foram tratados ratos Wistar adultos, via oral, com a dose limite de 5g/kg do extrato e observados por 14 dias consecutivos. Nenhum animal veio a óbito e nenhum sinal de toxicidade foi detectado nas observações comportamentais ou nas autópsias, indicando uma razoável atoxicidade do extrato.

Os autores citam o estudo anterior de Bomfim (2001), que demonstrou o caráter razoavelmente atóxico do extrato aquoso de folhas de *Erythrina velutina* num estudo de toxicidade aguda pré-clínica em que todos os animais sobreviveram à administração de 5g/kg do extrato. Contudo, esse estudo somente visou o cálculo da DL_{50}, não atendendo a todas as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Silva (2008) realizou um estudo toxicológico do extrato aquoso de folhas de *Erythrina velutina* em ratos, confirmando a atoxicidade do extrato aquoso de *E. velutina*, não observando nenhuma mortalidade nem sintomas adversos até a dose de 5g/kg em ratos, por via oral aguda.

Lollato, Scarmnio e Moreira (2010), trabalhando com os extratos com diclorometano ou acetato de etila das folhas de *E. speciosa*, observaram nenhuma morte ou efeito adverso na dose de 2.000mg/kg em camundongos.

Bel-Kassaoui e colaboradores (2007) relataram que a hepaforina, obtida por eles de *Astragalus lusitanicus*, mas idêntica a um dos alcaloides encontrados nas sementes do gênero *Erythrina*, não exibia toxicidade significante até 1,5g/kg, via oral em cordeiros. Os autores comentam, entretanto, o efeito curarizante de outros alcaloides como eritramina, eritralina e beta-eritroidina em sapos e citam o valor de DL_{50} 24mg/kg, via intraperitoneal, de beta-eritroidina em camundongos, valor esse que foi registrado por Folkers e Koniuszy (1940).

Atividade sobre o sistema reprodutor
O extrato aquoso de *E. falcata* administrado via oral, durante quatro dias pós-coito em camundongos fêmeas, interfere no desenvolvimento do feto e da sua implantação. O resultado dá suporte ao folclore peruano, segundo o qual a planta tem atividade anti-concepcional (Orihuela & Ishiyama, 2006).

Toxicidade de associações com outras plantas
Uma formulação fitoterápica comercial contendo *Passiflora alata* (maracujá), *Erythrina mulungu* (mulungu), *Leptolobium elegans* (perobinha-do-campo) e *Adonis vernalis* (adonis), em cápsulas ou solução, foi investigada quanto aos potenciais efeitos tóxicos, em doses repetidas quando administrada por via oral (gavagem), a ratas Wistar (por 44 dias, correspondendo à gestação e amamentação), e a ratos Wistar e coelhos Nova Zelândia, machos e fêmeas (por trinta dias). Nos estudos, as dosagens diárias utilizadas foram de até dez vezes as preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos. Os resultados, interpretados em conjunto, mostraram que ambas as formas não causaram efeitos tóxicos (Mello, Langeloh & Mello, 2007).

Formas de dosagem
As cascas da raiz de *E. velutina* e *E. mulungu* são empregadas em forma de pó (12g/dia), infusão ou decocção (1-2 xícaras/dia) ou extrato fluido (1-4 ml/dia) (Lorenzi & Matos, 2002; Marchioro *et al*., 2005).
A tintura da entrecasca: 1 a 2g ao dia (Chernoviz, 1996).
O extrato fluido da entrecasca: 2 a 4 gramas ao dia (Chernoviz, 1996).
Para *Erythrina verna*, o Formulário Nacional especifica um decocto de casca (4-6g) em água (150ml). Ingerir uma xícara de chá (150ml), duas a três vezes ao dia, não excedendo três dias de uso (Anvisa, 2010).
Formulações específicas para extratos de *Erythrina* spp. não foram encontradas; a literatura se limita à descrição de preparações caseiras (Botsaris, 1997; Panizza, 1998).

Precauções
Não devem ser usadas preparações de *Erythrina spp.* por pessoas portadoras de insuficiência cardíaca ou com arritmias no coração. As sementes, por serem tóxicas, devem ser evitadas (Botsaris, 1997).

REFERÊNCIAS

AGRA, M. F. *et al*. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(3): 472-508, 2008.

ALMEIDA, E. E. Caracterização farmacognóstica da espécie *Erythrina falcata* Benth, Fabaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(1): 100-105, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução-RE n. 90, de 16 março de 2004. Determina a publicação do "Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos". *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, 18 mar. 2004.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Formulário Nacional, Consulta Pública n. 73, de 16 jul. 2010. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 46, 20 jul. 2010. Seção 1, p. 55.

BEL-KASSAOUI, H. *et al*. Toxicity of hypaphorine from *Astragalus lusitanicus*. *Biologie & Santé*, 7(1): 12-19, 2007.

BOMFIM, K. B. R. *Farmacologia de Plantas Medicinais Analgésicas de Uso Popular da Caatinga*, 2001. Dissertação de Mestrado, Aracaju: Núcleo de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente, Universidade Federal de Sergipe.

BORTOLUZZI, R. L. C. *et al*. Leguminosae, Papilionoideae no Parque Estadual do Rio Doce, Minas Gerais, Brasil II: árvores e arbustos escandentes. *Acta Botânica Brasilica*, 18(1): 49-71, 2004.

BOTSARIS, A. S. *As Fórmulas Mágicas das Plantas*. Rio de Janeiro: Nova Era, 1997.

CAMARGO, M. T. L. A. Contribuição ao estudo etnobotânico de plantas do gênero *Erythrina* usadas em rituais de religiões afro-brasileiras. *Rojasiana*, 3(2): 186-196, 1996.

CARVALHO, A. C. *et al*. Evidence of the mechanism of action of *Erythrina velutina* Willd (Fabaceae) leaves aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2): 374-378, 2009.

CARVALHO, P. E. R. *Espécies Arbóreas Brasileiras*. v. I. Brasília: Embrapa, 2003.

CARVALHO, P. E. R. *Espécies Arbóreas Brasileiras*. v. III. Brasília: Embrapa, 2008.

CENTENARO, C. *et al*. Contribution to the allelopatic study of *Erythrina velutina* Willd, Fabaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19(1b): 304-308, 2009.

CHERNOVIZ, P. L. N. *A Grande Farmacopeia Brasileira*. 19. ed. Belo Horizonte: Itatiaia, 1996.

COSTA, G. M.; NEPOMUCENO, C. F. & SANTANA, J. R. F. Propagação *in vitro* de *Erythrina velutina*. *Ciência Rural*, 40(5): 1.090-1.096, 2010.

CRAVEIRO, A. C. S. *et al*. Toxicidade aguda do extrato aquoso de folhas de *Erythrina velutina* Willd. em animais experimentais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18, supl.: 739-743, 2008.

CRUZ, G. L. *Dicionário de Plantas Úteis do Brasil*. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1979.

CUNHA, E. V. L. *et al*. Eryvellutinone, an isoflavanone from the stem bark of *Erythrina velutina*. *Phytochesmistry*, 43: 1.371-1.373, 1996.

DANTAS, M. C. *et al*. Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(1): 129-133, 2004.

FARIA, T. J. *et al.* Alcaloides de flores e folhas de *Erythrina speciosa* Andrews. *Química Nova*, 30(3): 525-527, 2007.

FERREIRA, A. B. H. *Novo Dicionário Aurélio*. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 2009.

FLAUSINO JR., O. A. *Análise Fitoquímica e Estudo Biomonitorado da Atividade Ansiolítica de Erythrina mulungu (Leguminosae – Papilionaceae) em Camundongos Submetidos a Diferentes Modelos Animais de Ansiedade*, 2006. Tese de Doutorado, São Paulo: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

FLAUSINO JR., O. A. *et al*. Effects of erythrinian alkaloids isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in mice submitted to animal models of anxiety. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 30(2): 375-378, 2007a.

FLAUSINO JR., O. A. *et al*. Anxiolytic effects of erythrinian alkaloids from *Erythrina mulungu*. *Journal of Natural Products*, 70(1): 48-53, 2007b.

FOLKERS, K. & KONIUSZY, F. *Erythrina* alkaloids. IX. Isolation and Characterization of Erysodine, Erysopine, Erysocine and Erysovine. *Journal American Chemistry Society*, 62(7): 1.677-1.683, 1940.

GARIN-AGUILAR, M. E. *et al*. Effect of crude extracts of *Erythrina americana* Mill. on aggressive behavior in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 69(2): 189-196, 2000.

HARGREAVES, R. T. *et al*. Alkaloids of American species of *Erythrina*. *Lloydia*, 37: 569-580, 1974.

HIDER, R. C.; WILKINSHAW, M. D. & SPENGER, W. *Erythrina* alkaloids nicotinic antagonist: structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 21: 231-234, 1986.

HOCKING, M. G. *A Dictionary of Natural Products*. Medford: Plexus, 1997.

HOLETZ, F. B. *et al*. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97(7): 1.027-1.031, 2002.

ITURRIAGA-VÁSQUEZ, P. *et al*. Molecular determinants for competitive inhibition of α4β2 nicotinic acetylcholine receptors. *Molecular Pharmacology*, 78: 366-375, 2010.

KRUKOFF, B. A. & BARNEBY, R. C. Conspectus of species of the genus *Erythrina*. *Lloydia*, 37(3): 332-459, 1974.

LIMA, H. C. Leguminosas da Flora fluminensis – J. M. da C. Vellozo – Lista atualizada das espécies arbóreas. *Acta Botanica Brasilica*, 9(1): 123-146, 1995.

LOLLATO, G.; SCARMINIO, I. S. & MOREIRA, E. G. Behavioral effects of aqueous and dichromethane extracts of *Erythrina speciosa* Andrews, Fabaceae, leaves in mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(6): 939-944, 2010.

LORENZI, H. *Árvores Brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil*. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 1992.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil, Nativas e Exóticas.* 1. ed. Nossa Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil, Nativas e Exóticas*. 2. ed. Nossa Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

MARCHIORO, M. *et al*. Anti-nociceptive activity of the aqueous extract of *Erythrina velutina* leaves. *Fitoterapia*, 76(7-8): 637-642, 2005.

MELLO, F. B.; LANGELOH, A. & MELLO, J. R. B. Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápico Contendo *Passiflora alata, Erythrina mulungu, Leptolobium elegans* e *Adonis vernalis*. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26(2): 191-200, 2007.

MELO, Y. *et al*. Morfologia de nectários em Leguminosae senso lato em áreas de caatinga no Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, 24(4): 1.034-1.045, 2010.

NEVES, T. S. *et al.* Enraizamento de corticeira-da-serra em função do tipo de estaca e variações sazonais. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 41(12): 1.699-1.705, 2006.

OLIVEIRA, M. S. G. *Estudo Fitoquímico e Avaliação Antinociceptiva e Anti-Inflamatória de* Erythrina mulungu *(Fabaceae)*, 2009. Dissertação de Mestrado, Maceió: Universidade Federal de Alagoas.

ONUSIC, G. M. *et al*. Effects of acute treatment with water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety--related responses in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35: 473-477, 2002.

ORIHUELA, P. A. & ISHIYAMA, V. Postcoital ingestion of the aqueous extract of *Erythrina falcata* Benth prevents pregnancy in the mouse. *Contraception*, 73(3): 307-310, 2006.

OZAWA, M. *et al*. Hypaphorine, an indole alkaloid from *Erythrina velutina*, induced sleep on normal mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(14): 3.992-3.994, 2008.

OZAWA, M. *et al*. Trail – enhancing activity of Erythrinan alkaloids from *Erythrina velutina*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(1): 234-236, 2009.

PAIVA, E. A. S. Ultrastructure and post-floral secretion of the pericarpial nectaries of *Erythrina speciosa* (Fabaceae). *Annals of Botany*, 104(5): 937-944, 2009.

PANIZZA, S. *Plantas que Curam (Cheiro de Mato)*. 3. ed. São Paulo: Ibrasa, 1998.

PEÇANHA, A. K. F. Anatomia dos nectários florais de *Erythrina velutina* Wild., *Caesalpinia echinata* Lam. e *Tecoma stans* (L.) H.B.K. (Resumo de Dissertações e Teses do Museu Nacional - UFRJ). *Acta Botanica Brasilica*, 11(2): 287-288, 1997.

PEREIRA, W. F. & MACHADO, M. Q. M. Estudo comparativo do efeito ansiolítico da *Erythrina verna (*Mulungu) e clonazepam (Rivotril) em modelo animal de ansiedade. *Horizonte Científico*, 2(2): 1-19, 2008.

PESSINI, G. L. *et al*. Avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica de extratos de plantas utilizados na medicina popular. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 13, supl. 1: 21-24, 2003.

PINGE-FILHO, P. *et al.* Anti-trypanosomal effect of ethanolic extract of *Erythrina speciosa* (Leguminosae). *In*: SÃO PAULO RESEARCH CONFERENCE MECHANISMS OF INFECTION AND VACCINES, II, 2004, São Paulo.

PITCHAIAH, G. *et al.* Anxiolytic and anticonvulsant activity of aqueous extract of stem bark of *Erythrina variegata* in rodents. *International Journal of PharmTech Research*, 2(1): 40-48, 2010.

PLAZA, C. V. *et al*. *Estudo fitoquímico dos galhos de Erythrina speciosa* Andrews. *In*: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 28, 2005, Poços de Caldas, 2005.

RABELO, L. A. *et al*. Homohesperetin and phaseollidin from *Erythrina velutina*. *Biochemical Systematics Ecology*, 29(5): 543-544, 2001.

RAUPP, I. F. M. *Efeito Ansiolítico da Administração Prolongada do Extrato de Erythrina velutina no Labirinto em Cruz Elevado*, 2006. Dissertação de Mestrado, Curitiba: Universidade Federal Paraná.

RAUPP, I. F. M. *et al*. Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(2): 295-299, 2008.

RIBEIRO, M. D. *et al*. Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39(2): 263-270, 2006.

RODRIGUES, E. *et al*. Plants with possible anxiolytic and/or hypnotic effects indicated by three Brazilian cultures – Indians, Afro-Brazilians, and river-dwellers. *Studies in Natural Products Chemistry*, 35: 549-595, 2008.

SANTOS, M. R. V. *et al*. Relaxant effect of the aqueous extract of *Erythrina velutina* leaves on rat vas deferens. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17(3): 343-348, 2007.

SARRAGIOTTO, M. H.; LEITÃO-FILHO, H. & MARSAIOLI, A. J. Erysotrine-N-oxide and erythrartine-N--oxide, two novel alkaloids from *Erythrina mulungu*. *Canadian Journal of Chemistry*, 59(18): 2.771-2.775, 1981.

SILVA, F. T. Avaliação Clínica da Potencial Atividade Ansiolítica do Extrato Seco de *Erythrina velutina*. *Relatório final de projeto de pesquisa apresentado a Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe – Fapitec/SE*. Aracaju: Laboratório de Fisiologia do Comportamento, Universidade Federal do Sergipe, 2008.

SILVA, K. B. *et al*. Quebra de dormência em sementes de *Erythrina velutina* Willd. *Revista Brasileira de Biociências*, 5, supl. 2: 180-182, 2007.

SOARES, D. X.; PITOLI, A. C. L. & SCARMINIO, I. S. Efeito do solvente extrator na obtenção de extratos da *Erythrina speciosa* por métodos quimiométricos. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 49, 2009, Porto Alegre.

VASCONCELOS, S. M. M. *et al*. Antinociceptive activities of the hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 26(7): 946-949, 2003.

VASCONCELOS, S. M. M. *et al*. Central activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* e *Erythrina mulungu* in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56(3): 389-393, 2004.

VASCONCELOS, S. M. M. *et al*. Anticonvulsant activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu*. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(2): 271-274, 2007.

VENDRUSCOLO, G. S. & MENTZ, L. A. Estudo da concordância das citações de uso e importância das espécies e famílias utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, RS, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, 20(2): 367-382, 2006.

VENDRUSCOLO, G. S.; SIMÕES, C. M. O. & MENTZ, L. A. Etnobotânica no Rio Grande do Sul: análise comparativa entre o conhecimento original e atual sobre as plantas medicinais nativas. *Pesquisas Botânicas*, 56: 285-322, 2005.

VIRTUOSO, S. *Estudo Fitoquímico e Biológico das Cascas de Erythrina velutina Willd. – Fabaceae (Leguminoseae - Papilionideae)*, 2005a. Dissertação de Mestrado, Curitiba: Universidade Federal do Paraná.

VIRTUOSO, S. *et al*. Estudo preliminar da atividade antibacteriana das cascas de *Erythrina velutina* Willd., Fabaceae (Leguminosae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 15(2): 137-142, 2005b.

VITALI-VEIGA, M. J. & MACHADO, V. L. L. Visitantes florais de *Erythrina speciosa* Andr. (Leguminosae). *Revista Brasileira de Zoologia*, 17(2): 369-383, 2000.

WILLIAMS, M. & ROBINSON, J. L. Binding of the nicotinic cholinergic antagonist, dihydro-beta-erythroidine, to rat brain tissue. *Journal of Neuroscience*, 4(12): 2.906-2.911, 1984.

Ocimum gratissimum L. – **Alfavaca-cravo**
Lamiaceae

Ocimum gratissimum L.

Palavras-chave: *Ocimum gratissimum*; alfavaca-cravo; antimicrobiano.
Keywords: *Ocimum gratissimum*; clove basil; antimicrobial.

Parte utilizada

Folha e extremidade florida (Alonso, 2016).

Sinonímia

Ocimum guineense Schumach e Thonn, *Ocimum viride* Willd (Lorenzi & Matos, 2008).

Nomes comuns

No Brasil: alfavaca, manjericão-cheiroso, alfavacão, alfavaca-cravo. Várias espécies do gênero *Ocimum*, em parte trazidos pelos povos africanos e que incluem *O. americanum* L., *O. basilicum* L., *O. gratissimum* L. e *O. minimum*, são conhecidas por variações dos nomes alfavaca e manjericão (Albuquerque & Andrade, 1998a; Pereira & Moreira, 2011).

Variedades e espécies botânicas correlatas

Já foram citadas: *O. americanum* L., *O. basilicum* L., *O. gratissimum* L. e *O. minimum*. Vieira e colaboradores (2001, 2002) estudaram as diferenças química e morfológica em 12 acessos de *O. gratissimum*, para determinar se os óleos voláteis e os flavonoides presentes teriam aplicação como marcadores taxonômicos e para verificar a relação entre a RAPD (amplificação aleatória de DNA polimórfico) e esses marcadores. Os acessos morfologicamente descritos como *O. gratissimum* var. *gratissimum* apresentaram eugenol como o constituinte volátil principal e a cirsimaritina como a flavona mais importante. Os acessos de *O. gratissimum* var. *macrophyllum* continham timol como componente principal do óleo essencial e xantomicrol como flavona mais abundante. Ainda mais um quimiotipo distinto (produzindo geraniol e uma mistura das flavonas cirsimarina, isotimiusina, xantomicrol e luteolina) foi encontrado em acessos geneticamente mais distantes dos outros dois grupos. Os acessos foram divididos de acordo com a composição dos constituintes voláteis principais em seis grupos: 1) timol: alfa-copaeno; 2) eugenol: espatulenol; 3) timol: p-cimeno; 4) eugenol: gama-muuroleno; 5) eugenol: timol: espatulenol e 6) geraniol.

História da utilização tradicional

De acordo com Albuquerque e Andrade (1998b), as plantas africanas foram introduzidas no Brasil com os colonizadores europeus e o comércio dos escravos africanos. Ainda segundo esses autores, existem quatro espécies do gênero *Ocimum* utilizadas nos rituais afro-brasileiros tais como *equilibrar forças, eliminar energia negativa e in-*

veja e para banhar a cabeça do neófito: *O. americanum*, *O. basilicum*, *O. minimum* e *O. gratissimum*, espécie esta último assunto desta monografia.

Distribuição geográfica
O *Ocimum gratissimum* é originário da Ásia Oriental, e nos seus vários quimiotipos, amplamente distribuídos no mundo, cresce naturalmente na África, na Ásia, nas ilhas do Pacífico Sul e nas Américas. Ele é cultivado em várias regiões tropicais do mundo, como China, Taiwan, Taiti, Nova Caledônia, Ilhas Seychelles, Comores, Madagascar, Indonésia, África e no sul da Rússia, e em pequena escala no sul da França e no norte da África (USA, 2016).

Descrição botânica

Características macroscópicas
O *Ocimum gratissimum* é um arbusto lenhoso e aromático, ereto, com até 1m de altura, de ramos quadrangulares, pubescentes, contendo folhas pecioladas, ovado-lanceoladas, serradas, de bordos duplamente dentados, membranáceas, de 4-8cm de comprimento; flores roxo-pálidas, dispostas em racemos paniculados eretos e geralmente em grupos de três. O fruto é do tipo cápsula, pequeno, apresentando quatro sementes esféricas. Toda a planta é aromática, a variedade mais comum lembrando cheiro de cravo-da-índia (Lorenzi & Matos, 2002).

Características microscópicas
Martins e colaboradores (2009) observam que a anatomia foliar pode ser influenciada pela radiação solar recebida durante o crescimento, uma vez que a folha é um órgão plástico e sua estrutura interna adapta-se às condições externas. Dessa maneira, a intensidade e a qualidade espectral da radiação desempenham um papel fundamental no desenvolvimento morfológico da planta.
A anatomia da folha e do caule foram descritas por Costa e colaboradores (2013). Em vista frontal, a epiderme foliar da planta evidencia células com paredes anticlinais sinuosas, em ambas as faces, sendo mais acentuada na abaxial. As folhas são anfiestomáticas, característica comum à família Lamiaceae, e com estômatos diacíticos, mais frequentes na face abaxial.
Os estômatos observados foram identificados como diacíticos, visto que os estômatos estão envolvidos por duas células subsidiárias, cujo eixo maior forma um ângulo reto com o ostíolo, não correspondendo à descrição de estômato anomocítico. Em vista transversal, a epiderme é unisseriada, constituída por células retangulares, alongadas

periclinalmente, e revestida por cutícula delgada. A face adaxial possui células ligeiramente maiores do que aquelas da face abaxial. O mesofilo é dorsiventral, constituído por uma camada de parênquima paliçádico e quatro camadas de parênquima esponjoso. São encontrados tricomas tectores unisseriados, multicelulares, glandulares peltados e capitados em ambas as faces e especialmente nas nervuras.
Entre as espécies de Lamiaceae, é comum a presença de vários tipos de tricomas na epiderme foliar, sendo uma característica de grande valor para a identificação taxonômica. O pecíolo, em vista transversal, exibe duas leves projeções nas extremidades de sua porção superior, contendo um feixe vascular de tamanho reduzido e com estômatos diacíticos, mais frequentes na face abaxial. Está revestido por epiderme similar àquela descrita para a lâmina foliar. Apresenta faixa contínua de colênquima angular, constituída por três camadas, seguida por parênquima fundamental. O feixe vascular principal é colateral, em arco raso aberto, constituído por cinco feixes, e um menor em cada uma das projeções laterais do pecíolo. O caule tem contorno quadrangular, com faces levemente convexas, revestidas por epiderme unisseriada, e apresenta os mesmos tipos de tricomas observados na lâmina foliar e no pecíolo. O colênquima é angular, concentrado nos ângulos, com seis a oito camadas; o feixe vascular é colateral com 32 raios vasculares e calotas de fibras associadas ao floema.

Cultivo e propagação

O quimiotipo *cravo* é o mais cultivado, tendo 83% a 88% de eugenol no óleo essencial das folhas, quando cultivado em condições de sombreamento parcial sob sombrite azul 50% (Martins, 2006). É uma planta perene muito cultivada em hortas, quintais e jardins a partir de sementes. Pode ser propagada também por meio de estacas no espaçamento de 0,80m entre fileiras e 0,40m entre plantas. Adapta-se bem a qualquer tipo de solo. É recomendável a irrigação diária até o período de floração, que dura em torno de sessenta dias. A colheita das folhas pode ser realizada pela manhã ou entre 11h e 13h, período em que o teor de eugenol é mais elevado (Pereira *et al.*, 2011).
As suas propriedades farmacológicas variam de acordo com a quantidade e a natureza química do óleo essencial (Matos, 2002; Silva *et al.*, 1996, 1999).

Constituintes químicos principais

Óleos essenciais

O óleo essencial está contido nos tricomas glandulares superficiais. Seu teor e o número de componentes isolados variam não somente pela genética, mas também de acordo com o local, a hora do dia e a época da colheita, período de desenvolvimento

(prefloração ou floração plena) e método de extração. Por exemplo, plantas coletadas por Dambolena e colaboradores (2010) em diferentes regiões do Quênia revelaram a presença de 32 componentes com predominância de eugenol 95,5% na região de Sagana e 70,1% em Yatta. Esses autores opinam que o teor de eugenol o torna superior ao óleo ou extrato bruto aquoso de cravo (*Syzygium aromaticum*). Já na planta também coletada no Quênia por Matasyoh e colaboradores (2007), o teor de eugenol foi de 68,81%, e no óleo das folhas de *O. gratissimum*, coletado em dois locais, variava de 70,1% a 95,5%.

Por sua vez, nos exemplares coletados em Camarões (Tchoumbougnang *et al*., 2005; Ngassoum *et al*., 2003), Nigéria (Sainsbury & Sofowora, 1971; Sofowora, 1988) e Benin (Kpoviessi *et al*., 2012) não foi detectada a presença de eugenol. Ngassoum e colaboradores (2003) e Tchoumbougnang e colaboradores (2005) acharam timol, gama-terpineno e *p*-cimeno como componentes mais abundantes.

Sousa e colaboradores (1991) observaram que os espécimes da planta que crescem em Fortaleza (CE) diferem no conteúdo do óleo essencial de acordo com a parte da planta analisada. Assim, o óleo essencial obtido da inflorescência era constituído de eugenol (50%), 1,8-cineol (35%), terpineol (6%) e álcool tujílico (2%), enquanto a essência das folhas continha eugenol (77%), 1,8-cineol (12%), beta-cariofileno (2,3%) e (*Z*)-ocimeno (2,1%).

Freire, Marques e Costa (2006) observaram uma variação sazonal dos fenilpropanoides, monoterpenos e sesquiterpenos nas folhas frescas coletadas na fazenda experimental de plantas medicinais da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp), em Botucatu. O teor de eugenol variou de 50% no outono para 45% no verão, enquanto o do 1,8-cineol dobrou entre as duas estações, apresentando um valor de 16,8% no outono e de 32,6% no verão.

As análises realizadas por Silva e colaboradores (1999) mostraram que o teor máximo de eugenol ocorre às 12h (98%) do dia e o mínimo às 17h (11%), enquanto o pico de 1,8-cineol se dá no final do dia ou pela manhã. Essa observação coloca uma certa dúvida sobre as outras variações registradas por outros autores.

A composição do óleo essencial também variou com o tipo de extração, com os componentes principais obtidos por destilação a vapor (SD) ou em forno de micro-ondas adaptado para destilação (MO) e por extração supercrítica com CO_2 (SC). Também variou na quantidade obtida. No primeiro caso (SD), o teor de eugenol foi de 54,0% e de 1,8-cineol de 21,6%; com MO, o eugenol apresentou um percentual de 34,6% e 1,8-cineol de 22,6%, e com SC os teores foram de 73,1% e 5,6% para eugenol e 1,8-cineol, respectivamente (Silva *et al*., 2004). É evidente que a extração favorece o eugenol de baixa volatilidade sobre a destilação, o que por sua vez favorece o cineol mais volátil.

Flavonoides

Grayer e colaboradores (2000), usando o *Ocimum gratissimum* var *gratissimum* cultivado na Inglaterra ao ar livre, identificaram cinco flavonoides majoritários e sete minoritários. Os principais são: xantomicrol (5, 4'-dihidroxi-6, 7, 8-trimetoxiflavona), cirsimaritina (5,4'-dihidroxi-6,7-dimetoxiflavona), rutina (3-*O*-rutinosídeo de quercetina), 3-*O*-rutinosídeo de kaempferol e vicenina (6,8-di-C-glucosil-apigenina).

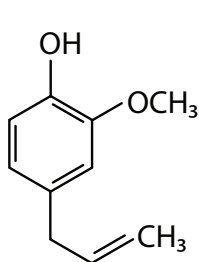
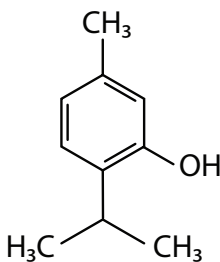
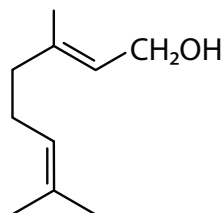
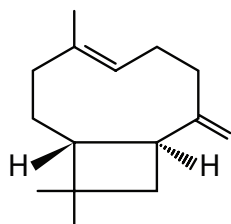
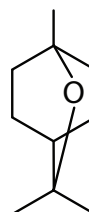
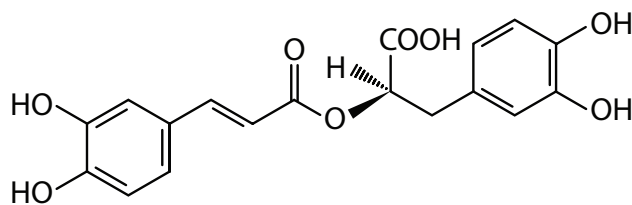
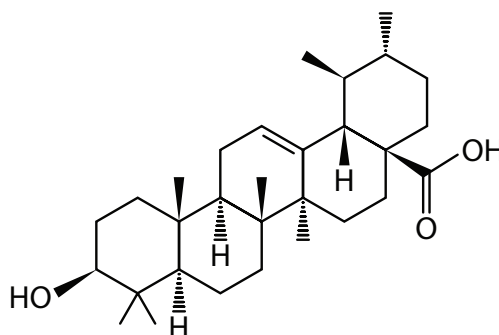
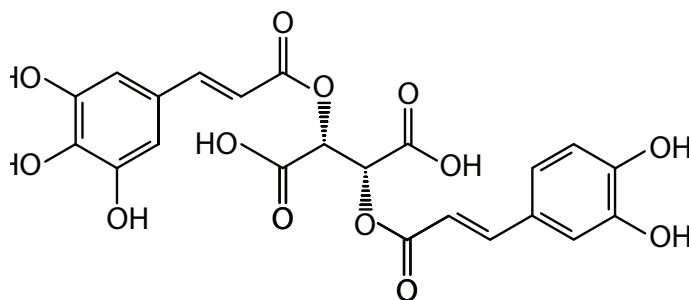
Vieira e colaboradores (2001, 2002), em análise de diferentes acessos genéticos procedentes de vários países, encontraram um padrão semelhante na variedade brasileira mais rica em flavonoides; nesta, o timol predominava no óleo essencial. O flavonoide principal em variedades contendo eugenol era cirsimaritina (~100%), sem a presença notável de xantomicrol. Na variedade geraniol, isotimiusina (5, 8, 4'-trihidroxi-6, 7-dimetoxiflavona, 21%) predominava.

Um acesso nigeriano de *O. gratissimum* contém nevadensin (5,7-dihidroxi-6,8,4'-trimetoxiflavona (Ola *et al*., 2009).

Fenilpropanoides e polifenólicos

Além dos flavonoides mencionados, dois fenilpropanoides, além de eugenol, foram isolados dessa espécie. Moraes e colaboradores (2011) identificaram o ácido rosmarínico (cafeoil éster de ácido 3-[3, 4-dihidroxifenil]-lático), enquanto Casanova e colaboradores isolaram o ácido chicórico (di cafeoil éster de ácido L-tartárico) e o próprio ácido cafeico. Outras análises do extrato mostraram a presença de vários polifenólicos, entre eles: epicatequina, ácido cafeico, rutina e catequina (Chang *et al*., 2014; Chiu *et al*., 2012, 2014).

Outros componentes de *O. gratissimum* são discutidos por Martins (2006), que aborda o papel dos carotenoides em fotoproteção.

Estruturas químicas

Eugenol | Timol | Geraniol

ß-Cariofleno

1,8-Cineol

Ácido rosmarínico

Ácido ursólico

Ácido chicórico

Usos medicinais

Usos tradicionais

O uso do extrato das folhas em um largo espectro de doenças e condições adversas de saúde, especialmente na África, é reportado por vários autores, entre eles: Ayensu (1978), Githinji e Kokwaro (1993) e Albuquerque e Andrade (1998a). Estes últimos autores comparam os usos no Brasil e na África, evidenciando a vinda tradicional ao Brasil com os escravos.

Em afecções broncopulmonares, são empregados decocções e xaropes das folhas frescas e raízes. Seus usos incluem: febre, resfriado, gripe, pneumonia, constipação nasal, sinusite, tosse, asma, bronquite e até tuberculose (Adamu, Nwoscu & Igbokwe, 2008; Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Kamaraj *et al.*, 2012; Kpoviessi *et al.*, 2012; Mahapatra *et al.*, 2009; Moura-Costa *et al.*, 2012; Nweze *et al.*, 2009; Pio Corrêa, 1984).

Em afecções dérmicas e peçonhentas, usos populares abrangem eczema, acne vulgar, micoses; em feridas, como cicatrizante; em picadas de insetos, inclusive de escorpião e até de cobras (Ajose, 2007; Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Kamaraj *et al.*, 2012; Kpoviessi *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2005). Na área gastrointesstinal, as folhas e às vezes as raízes, em decocções ou xaropes, são utilizadas no combate a males estomacais, contra vômito e diarreia, em hemorroidas, como carminativo, e para tratamento de vermes intestinais em crianças (Kamaraj *et al.*, 2012; Kpoviessi *et al.*, 2012); além desses usos, contra hiperglicemia (Akah, John-Africa & Nworu, 2007). Na área de doenças inflamatórias, tem utilização em reumatismo (Effraim *et al.*, 2003). Na área geniturinária, *Ocimum gratissimum* é empregado em uretrite e candidíase (Matasyoh *et al.*, 2007). Attah e colaboradores (2012) descrevem o uso oral na Nigéria de um extrato aquoso das folhas para facilitar o parto sem dor.

O suco das folhas tem emprego no tratamento de conjuntivite e dores de ouvido (Kamaraj *et al.*, 2012; Kpoviessi *et al.*, 2012; Lahlou *et al.*, 2004). Há também descrição da utilização em odontologia (Matasyoh *et al.*, 2007; Nwinyi *et al.*, 2009). E no sistema nervoso central são empregadas as preparações de folhas, às vezes raízes, contra nervosismo, tontura, paralisia, convulsão, epilepsia e como analgésico em dor de estômago e cabeça (Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Effraim *et al.*, 2003; Kpoviessi *et al.*, 2012; Lorenzi & Matos, 2000; Mahapatra *et al.*, 2009; Matasyoh *et al.*, 2007; Nweze *et al.*, 2009; Okoli *et al.*, 2010).

Uma revisão do uso medicinal na África se encontra no Prelude Medicinal Plants Database (2016).

Usos descritos em farmacopeias e documentos reconhecidos

Na Nigéria e em outros países do oeste da África, os usos em medicina tradicional do *Ocimum gratissimum*, como no tratamento de infecções bacterianas e para diarreia, são citados na African Pharmacopoeia (Inter African Committee on Medicinal Plants and African Traditional Medicine, Organization of African Unity Scientific & Technical and Research Commisssion, 1985) e em Sofowora (1970), Aguiyi e colaboradores (2000) e Nwinyi e colaboradores (2009).

Usos apoiados em dados clínicos

Dois estudos clínicos suportam o uso de *O. gratissimum*, variedade cravo, na prevenção de placa dentária e sangramento gengival, um uso que associa-se com o emprego tradicional de óleo de cravo em higiene odontológica (Pereira *et al.*, 2011; Holanda *et al.*, 2012).

Farmacologia

Atividade antioxidante

Antioxidantes e sequestradores de radicais livres previnem várias doenças, entre elas as doenças cardíacas, algumas doenças neurodegenerativas, diabetes e câncer. Também têm emprego na conservação de produtos farmacêuticos e alimentícios. Jayashree e Subramanyam (1999) identificaram eugenol, sendo o principal antioxidante (com IC_{50} = 0,04microl/ml) e presente no óleo essencial de *Ocimum gratissimum*; eles comentam o papel deste na inibição da biossíntese de micotoxinas, como aflatoxina.

Trevisan e colaboradores 0(2006) avaliaram a hidrodestilação de caule e folha de cinco espécies de *Ocimum* spp., mostrando que o óleo essencial de *Ocimum gratissimum* é altamente antioxidante nos ensaios de peroxidação do 2,2-difenil-picrilhidrazila (DPPH) (IC_{50} = 0,94microl/ml xantina oxidase e 0,29microg/ml), confirmando o papel de eugenol, 54% do óleo, em análises de cromatografia gasosa acoplada a espectro de massa (GCMS).

Pereira e Maia (2007) e Dambolena e colaboradores (2010) confirmaram esse achado, mas Akinmoladun e colaboradores (2007) apontam a contribuição também dos polifenólicos como antioxidantes quando se trata do extrato metanólico.

O extrato metanólico em concentração de 25 microg/ml protege os macrófagos peritoneais murinos, *in vitro*, dos danos causados por radicais livres produzidos por nicotina (Mahapatra *et al.*, 2009). Da mesma forma, a ação antioxidante do extrato etanólico protege o cérebro contra isquemia em ratos (Bora, Shri & Monga, 2011).

Chao e colaboradores (2017b) mostraram que o extrato aquoso de *Ocimum gratissimum*

protege contra o estresse oxidativo nas células Schwann (RSC096), causado por água oxigenada. Esse estresse ocorre durante a terapia de transplante de células, no reparo de lesão da medula espinhal. Os dados encontrados sugerem que o extrato pode minimizar os efeitos ocasionados nas células, modulando o caminho apoptótico na terapia de transplantes celulares.

Atividade antifúngica

A presença do eugenol confere à planta, a seus extratos e ao óleo essencial ação antifúngica contra *Cryptococcus neoformans*, causa de infecções pulmonares e meningite em portadores de HIV (Braga *et al*., 2007; Lemos *et al*., 2005), e contra os fitopatógenos *Alternaria alternata*, *Botryosphaeria rhodina*, *Phytophora* sp., *Rhizoctonia solani* e *Sclerotium rolfsii* (Benini *et al*., 2010; Faria *et al*., 2006).

Outras patogenias em pacientes imunocomprometidos que são suscetíveis à ação de eugenol incluem candidíase, asma e rinossinusite. Assim, o eugenol apresenta atividade contra os patógenos oportunistas: *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, *Aspergillus niger*, *A. flavus* e *A. ochraceus.* O eugenol também se mostra ativo em *Trichophyton rubrum* e *T. mentagrophytes*, fungos responsáveis pelo pé de atleta e outras micoses de pele.

O eugenol mostra atividade contra fungos contaminantes de alimentos que podem gerar micotoxinas como *Aspergillus ochraceus*, *Penicillium expansum* e *P. verrucosum*, *P. chrysogenum* e nas dermatoses veterinárias causadas por *Microsporum canis* e *M. gypseum* (Nakamura *et al*., 2004; Silva *et al*., 2005; Faria *et al*., 2006; Braga *et al*., 2007; Matasyoh *et al*., 2007, 2008; Nguefack *et al*., 2009; Nweze & Eze, 2009; Kpoviessi *et al*., 2012).

Dambolena e colaboradores (2010) mostraram em ensaios *in vitro* a atividade de eugenol no óleo de *Ocimum gratissimum* contra *Fusarium verticillioides*, um fungo que produz a micotoxina fumonisina B1 e que em diversas regiões do Quênia contamina grãos estocados. Os fungos *Fusarium*, *Rhizoctonia* e *Macrophomina* são fitopatogênicos suscetíveis ao óleo essencial das folhas secas de *Ocimum gratissimum*, apresentando concentração inibitória mínima (MIC) entre 31 e 125 microg/ml (Mohr *et al.*, 2017).

Em alguns casos, os extratos demonstraram sinergia com antimicóticos sintéticos (Nweze & Eze, 2009).

Em contraste com autores já citados, Moura-Costa e colaboradores (2012) não encontraram atividade antifúngica contra *Candida* sp., com o decocto aquoso nem com o extrato hidroalcoólico (50% e 70%) das folhas secas. Os autores atribuem o fenômeno a possíveis diferenças nos extratos e à maneira de preparo.

Atividade antibacteriana

O óleo essencial de *O. gratissimum*, em geral da variedade cravo, contendo predominantemente eugenol, mostra atividade *in vitro* contra um largo espectro de bactérias, sendo mais ativo contra as *Gram*-positivas do que as *Gram*-negativas (Ekhaise, Soroh & Falodun, 2010; Kpoviessi *et al*., 2012; Nakamura *et al*., 1999). Nwinyi e colaboradores (2009) observaram a mesma inibição com extratos aquosos e hidroalcoólicos. A atividade é comumente atribuída à presença de eugenol (Matasyoh *et al*., 2007), embora o efeito do timol não possa ser excluído nos quimiotipos, contendo esse conhecido componente antibacteriano (Franco *et al*., 2007; Janssen *et al*., 1989; Ngassoum *et al*., 2003; Pereira *et al*., 2004). O *Staphylococcus aureus* é associado a espinhas e furúnculos e também a infecções graves como pneumonia, meningite, endocardite e septicemia. Entre as bactérias *Gram*-negativas examinadas pelos mesmos autores, também inibidas mas em dose maior, figura a *Escherichia coli*, que pode causar diarreia e infecções do trato urinário. Adebolu e Oladimeji (2005) não encontraram atividade com o extrato aquoso, apesar de o uso deste ser popular (Ilori *et al*., 1996). Junaid e colaboradores (2006) observaram a inibição dessa e de outras bactérias com o extrato aquoso das folhas ao frio. Em muitos dos trabalhos publicados, as análises química qualitativa e quantitativa do produto usado não foram feitas, dificultando conclusões definitivas quanto aos componentes responsáveis por ação e doses registradas.

Entre as outras bactérias que infectam o intestino ou as vias urinárias, há resultados positivos de preparações de *Ocimum gratissimum* contra *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp., *Salmonella enteritis* e *Shigella flexneri* (Nakamura *et al*., 1999). Também atuam de forma positiva em *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitis*, *Bacillus cereus* e *Aeromonas hydrophila* (Akinyemi *et al*., 2005; Junaid *et al*., 2006). E há relatos de atividade em *Shigella disenteridae*, *Plestomonas shigelloides* e *Aeromonas sobria* (Ilori *et al*.,1996). Offiah e Chikwendu (1999), baseados em experiências com camundongos, alertaram para o fato de que a atividade contra diarreia poderia também ser associada a uma inibição parcial do movimento intestinal.

Vários autores examinaram cepas resistentes de bactérias *Shigella* sp. (Iwalokun *et al*., 2001), *Staphylococcus aureus* multirresistente (Akinyemi *et al*., 2005; Junaid *et al*., 2006). Coutinho e colaboradores (2011) obtiveram resultados clínicos quando associaram o extrato metanólico ou hexánico a norfloxacina; deduziram estar havendo inibição de uma bomba de efluxo proveniente da preparação. Braga e colaboradores (2011) observaram o mesmo sinergismo com os antibióticos gentamicina, canamicina, amicacina e neomicina em *E. coli* e *S. aureus*, e Nweze e Eze (2009) com ciprofloxacina e ampicilina contra *Proteus mirabilis*, mas não com uma determinada cepa (ATCC 11775) de *E. coli*.

Estudos *in vitro* mostraram a atividade antibacteriana do óleo essencial das folhas, da variedade química eugenol, contra patógenos da gastroenterite (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* e *Shigella flexneri*), e resultados sugerem uma ação disruptiva na membrana do citoplasma (Chimnoi *et al*., 2018).

Talabi e Makanjuota (2017), em estudos *in vitro*, demonstraram a atividade do extrato aquoso etanólico das folhas secas de *O. gratissimum* em relação a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus* e do extrato aquoso das folhas contra *P. aeruginosa.*

Atividade antiviral

Ayisi e Nyadedzor (2003) mostraram que o decocto aquoso das folhas de *O. gratissimum* é um inibidor *in vitro* da replicação e da citopaticidade de HIV-1 e HIV-2, em cultura de células Molt-4, atingindo 90% de inibição mesmo após duas horas da infecção, uma demora que tornaria AZT ineficaz. Nos ensaios para HIV-2, os índices antivirais para o extrato aquoso das folhas foram EC_{50} = 0,075mg/ml por tratamento após quarenta minutos e EC_{50} = 0,13mg/ml por tratamento duas horas após a infecção viral. A inibição do vírus HIV-1 ocorreu com EC_{50} = 0,01mg/ml.

Moura-Costa e colaboradores (2012), usando o extrato hidroalcoólico (50%) da planta inteira, mostraram atividade *in vitro* contra poliovírus e *Herpes simplex* (HSV-1), com índices de segurança (citotoxicidade/atividade antiviral) de 40,3 e 62, respectivamente, índices esses superiores aos das cinco outras espécies que mostraram atividade antiviral no estudo. As espécies de *O. sanctum*, *O. basilicum* e *O. americanum* também exibem atividade contra HSV-1 (Yucharoen *et al*., 2011).

Atividade leishmanicida e tripanossomicida

Tanto o extrato hidroalcoólico (90%) das folhas de *O. gratissimum* quanto seu óleo essencial (quimiotipo eugenol) têm boa atividade *in vitro* contra as formas amastigota de *Leishmania amazonensis* (IC_{50} = 100mcg/ml, MIC = 150mcg/ml) e promastigota (IC_{50} = 135mcg/ml, MIC = 150mcg/ml) de *L. amazonensis* (Ueda-Nakamura *et al*., 2006). Braga e colaboradores (2007) relatam a concentração inibitória mínima (MIC) de 71mcg/ml em promastigota de *L. chagasi*, com o extrato metanólico das folhas, enquanto Oliveira e colaboradores (2009) observaram um IC_{50} = 75mcg/ml com o óleo essencial no mesmo parasito. Luize e colaboradores (2005) mediram a inibição de crescimento de *L. amazonensis* pelo extrato hidroalcoólico das folhas, achando valores de 54,7% e 91,5%, respectivamente, em promastigota e amastigota, valores maiores que o de 28,3% observado com epimastigota de *Trypanosoma cruzi*. A análise do óleo ou extrato foi reportada como componente principal – o eugenol exibiu atividade maior do que o óleo (Ueda-Nakamura *et al*., 2006). A variabilidade química dificulta

a comparação dos resultados de um autor com os de outro (Oliveira *et al.*, 2009), mas a observação de Ueda-Nakamura e colaboradores (2006) de que a *Leishmania* sofre profundas alterações estruturais na presença do eugenol explica a atividade das preparações contendo esse componente.
Adamu, Nwosu e Agbede (2009) avaliaram o efeito do extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* sobre *T. brucei* em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Embora em ambos os casos houvesse indicações clara de atividade, os resultados não convenceram os autores de que o uso popular dessa planta contra a doença tivesse uma base farmacológica.
Abiodun e colaboradores (2012), trabalhando com dez plantas nigerianas, indicadas por estudos etnobotânicos, com *Trypanosoma brucei rhodesiense* em testes *in vitro*, mostraram que as extrações de *O. gratissimum* feitas com metanol, acetato de etila e hexano eram as mais ativas e com melhores índices de seletividade das espécies estudadas. Nesses estudos, não há indicação da variedade química.
Em ensaios *in vitro*, *Ocimum gratissimum* mostrou-se ativo contra o tripanossomatídeo *Herpetomonas samuelpessoai* (Holetz *et al.*, 2003).

Atividade antimalarial
Vários estudos foram feitos sobre a atividade antimalárica dos óleos essenciais (Agomo, Idigo & Afolabi, 1992; Tchoumbougnang *et al.*, 2005) ou com extratos (Abiodun *et al.*, 2011) de *Ocimum gratissimum* em ensaios *in vitro* ou no tratamento da malária experimental em camundongos. Esses estudos revelam uma atividade moderada contea várias espécies de *Plasmodium*, porém não informam a presença ou ausência de eugenol, o componente principal presente na maioria dos quimiotipos. Kamaraj e colaboradores (2012), no sul da Índia, fazendo uso do extrato metanólico das folhas de uma variedade rica em eugenol (Bagavan *et al.*, 2011), encontraram atividade moderada nos testes *in vitro* e boa seletividade contra a 3D7 cloroquina sensitiva, variedade de *P. falciparum* (IC_{50} = 30μg/ml).

Atividade antitumoral
O emprego tradicional do gênero *Ocimum* para combater câncer é comentado por Nangia-Makker e colaboradores (2007, 2013), tanto em relação à espécie *O. sanctum* como também à *O. gratissimum*. Vários estudos sobre as folhas desta última espécie abrangem testes em modelos *in vitro* e *in vivo* que incluíram tumores de mama, pulmão, próstata e osteossarcoma. Os trabalhos foram feitos principalmente com o extrato aquoso das folhas que Ekunwe e colaboradores (2010) mostraram ser mais ativo do que o extrato etanólico. Os efeitos observados incluíram inibição de crescimento do tumor e da quimiotaxia e diminuição da angiogênese, da morfogênese e da atividade

das metaloproteinases matriz zinco-dependentes MMPs-2 e -9 em células tumorais de mama (Nangia-Makker *et al.*, 2007, 2013). Também foram observadas a inibição da proliferação de células tumorais da próstata (Ekunwe *et al.*, 2010), a diminuição da viabilidade de células de adenocarcinoma do pulmão *in vitro*, a ativação das caspases -3, -8 e 9 (Chen *et al.*, 2011) e a indução de apoptose em células de osteossarcoma (Lin *et al.*, 2014).

Os componentes eugenol, apigenina e ácido ursólico não reproduziram os efeitos do extrato bruto (Nangia-Makker *et al.*, 2007). Chang e colaboradores (2010) haviam mostrado que o ácido cafeico induzia apoptose em células tumorais cervicais humanas, sugerindo que um possível contribuinte à atividade antitumoral fosse o ácido cafeico ou talvez outros dos polifenóis presentes, hipótese compatível com a maior atividade do extrato aquoso.

Em estudo comparativo em células tumorais *in vitro*, evidenciou-se que o extrato aquoso de *Ocimum basilicum* é mais eficiente do que o de *Ocimum gratissimum* contra células de câncer de mama (MCF-7). O extrato de *O. basilicum* promoveu efeitos citostáticos, interferindo na viabilidade celular mesmo após interrupção do tratamento. O extrato de *O. gratissimum* se mostrou menos ativo na proliferação e no metabolismo celular (Torres *et al.*, 2018).

Atividade hepatoprotetora e antioxidativa

Chiu e colaboradores (2012, 2014) investigaram a ação hepatoprotetora do extrato aquoso das folhas de *Ocimum gratissimum*, administrado via oral, em ratos pré-tratados intraperitonealmente com tetracloreto de carbono, um agente que, por meio principalmente do radical livre $\cdot CCl_3$, ocasiona vários efeitos patogênicos, entre eles oxidação lipídica. O extrato de *Ocimum gratissimum* aumenta a catalase sérica e o nível antioxidante, reduzindo a ocorrência de várias proteínas implicadas em toxicidade hepática. O efeito é semelhante àquele oferecido por silimarina, um clássico hepatoprotetor polifenólico. A análise do extrato mostrou 11,1% de polifenólicos e 4,5% de flavonoides, entre eles epicatequina, ácido cafeico, rutina e catequina, componentes esses também identificados por Chang e colaboradores (2014) em seu estudo da atividade protetora de *Ocimum gratissimum* contra efeitos cardíacos de cirrose hepática. Os autores sugerem uma dose de 20mg/kg em humanos (Chiu *et al.*, 2014). Zamin (2011) ressalta que essa dose não apresenta risco de toxidez para o ser humano.

Uhegbu e colaboradores (2012), em um trabalho paralelo em ratos, mas usando extrato metanólico a 40mg/kg, via oral, demonstraram um alto grau de proteção hepática contra os efeitos tóxicos de tetracloreto de carbono, inibindo alterações dos

níveis de enzimas hepáticas sinalizadoras de intoxicação e de alterações histopatológicas do fígado.

Ajayi e colaboradores (2017a, 2017b, 2019) demonstraram que a fração rica em flavonoides, a partir do extrato das folhas de *O. gratissimum*, possui significativa modulação do comportamento de doenças induzidas por lipopolissacarídeo (LPS), em resposta inflamatória e estresse oxidativo em camundongos – o que sugere uma importante estratégia terapêutica no abrandamento dos processos de doença hepática e neuronal mediada por LPS.

Função renal

O extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* mostrou potencial terapêutico em ratos com nefrotoxicidade induzida por gentamicina (100mg/kg, i.p.) após 28 dias de tratamento oral com o extrato (Ogundipe *et al.*, 2017).

Atividade cardioprotetora

O estresse oxidativo ocasionado por água oxigenada (H_2O_2) ou por tetracloreto de carbono (CCl_4) pode resultar em apoptose de células miocíticas cardíacas, com prejuízo da função cardíaca. Como no caso do fígado, já discutido, esse efeito oxidativo pode ser inibido pelos extratos aquosos de folhas de *Ocimum gratissimum* (Chang *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2012). Lee e colaboradores (2011) concluíram que o extrato aquoso age por um caminho mitocondrial e propõe mecanismos para inibição de apoptose. Lahlou e colaboradores (2004), em experiências com óleo essencial aplicado via endovenosa em ratos, atribuíram o efeito hipotensor à vasodilatação, principalmente ao eugenol, agindo no sistema nervoso autônomo, por ser independente de os animais serem anestesiados ou não.

Assim, a hipertrofia cardíaca ocasionada por cirrose hepática pode ser evitada pelo tratamento com o extrato aquoso e folhas de *Ocimum gratissimum* e com silimarina, esta última um conhecido hepatoprotetor (Chang *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2012).

Akinrinde e colaboradores (2016) mostraram que o extrato clorofórmico de *O. gratissimum* e o ácido gálico protegiam contra toxicidade renal e cardíaca em ratos Wistar, induzida por cloreto de cobalto. Os resultados reverteram os efeitos sobre a pressão arterial, o *status* antioxidante e caspase 8 pró-apoptótica.

Efeito hipotensivo

Experiências *in vitro* ou por aplicação endovenosa do óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* mostraram um efeito vasorrelaxante, associado com eugenol (Interaminense *et al.*, 2005, 2007; Lahlou *et al.*, 2004; Pires *et al.*, 2012).

Atividade analgésica e anti-inflamatória

Tanto o óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* quanto os extratos aquoso, hidroalcoólico e metanólico administrados via oral em camundongos exercem efeitos analgésico e anti-inflamatório.

O óleo essencial (contendo 52% de eugenol), administrado via oral em camundongos, reduziu o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético. A administração por via oral, na dose de 30mg/kg, reduziu as contorções em 37,6%, e na dose de 100mg/kg em 57,8%, contra uma redução de 54,5% observada com indometacina 10mg/kg (Rabelo *et al.*, 2003).

Resultados semelhantes foram obtidos por Okiemy-Andissa e colaboradores (2004), empregando extratos aquoso e hidroalcoólico das partes aéreas, nas doses de 400 e 800mg/kg, por via oral em camundongos. O extrato hidroalcoólico era mais ativo, dando uma redução nas contorções de 64% em comparação com 69% com paracetamol 20mg/kg. Tanko e colaboradores (2008) usaram um extrato aquoso das folhas, mas aplicaram via intraperitoneal, em camundongos, nas doses de 50, 100 e 200mg/kg. A redução das contorções subiu de 66,4% a 50mg/kg a 90,5% a 200mg/kg, com o controle positivo piroxicam mostrando 74,8% de redução a 20mg/kg, via intraperitoneal. Okiemy-Andissa e colaboradores (2004) e Tanko e colaboradores (2008) também empregaram o ensaio da placa quente, medindo a demora do animal a lamber a pata após exposição ao calor. Os camundongos do grupo controle que reagiram ao calor em 5,2 segundos passaram a reagir após 28,2 e 41 segundos, respectivamente, quando pré-tratados com 400 e 800mg/kg de *Ocimum gratissimum* aqui descritos, extrato aquoso, via oral, passando a 41 a 48,2 segundos quando tratados com 400 e 800mg/kg de extrato hidroalcoólico (Okiemy-Andissa *et al.*, 2004). Tanko e colaboradores (2008) obtiveram resultados semelhantes medindo e mostrando também que a latência da reação aumenta com o aumento do intervalo deixado entre o pré-tratamento e o ensaio de placa quente, de trinta até 120 minutos. Piroxicam (20mg/kg, intraperitoneal), o controle positivo, teve um efeito semelhante ao da dose de 200mg/kg do extrato.

No terceiro modelo experimental, o edema induzido pela injeção de formalina 2,5% na pata traseira de camundongos ou ratos, os três grupos citados demonstraram atividade na segunda fase – no efeito tardio, inflamatório, da formalina (Rabelo *et al.*, 2003; Tanko *et al.*, 2008). Rabelo e colaboradores (2003) e Paula-Freire e colaboradores (2013, 2014, 2016) administraram o óleo essencial rico em eugenol, via oral, enquanto Tanko e colaboradores (2012) aplicaram o extrato metanólico, via intraperitoneal. Rabelo e colaboradores (2003) registraram uma redução do edema por 25,3% até 60,9%, conforme a dose de 10mg/kg até 100mg/kg.

Vários componentes químicos são sugeridos como responsáveis pela ação contra dor.

Rabelo e colaboradores (2003) citam eugenol, que era o componente maior do óleo essencial usado, mas ainda apontam 1,8-cineol e trans-cariofileno, que também estão presentes; como ressaltaram Galindo, Pultrini e Costa (2010), deve-se levar em consideração uma provável sinergia entre os vários componentes. O eugenol inibe a síntese de sintase de óxido nítrico induzível (iNOS), dependente de LPS em macrófagos murinos RAW 264.7 (Li *et al.*, 2006). Zamin (2011) menciona também polifenólicos (flavonoides, lignanas e taninos), e Costa e colaboradores (2012) identificaram ácido rosmarínico, o mais importante desse grupo na inibição do efeito inflamatório em asma.
Esses e outros autores levam à conclusão de que extratos das folhas têm um papel importante na terapia de inflamação e estresse oxidativo em doenças crônicas, como a artrite (Ajayi *et al.*, 2017c), intoxicação hepática e colite (Alabi *et al.*, 2018; Ajayi *et al.*, 2017a, 2017b, 2019).

Efeito sobre o sistema gastrointestinal
O óleo essencial de *Ocimum gratissimum*, variedade contendo 38% a 55% de cineol e 35% a 21% de eugenol, relaxa o íleo isolado de cobaias, compatível com utilização popular no tratamento de perturbações intestinais (Madeira *et al.*, 2002, 2005). Embora se reconheça que o efeito envolva eugenol e 1, 8-cineol, estes não reproduzem toda a atividade observada no óleo.
Um efeito gastroprotetor foi demonstrado em ratos com o extrato metanólico das folhas, por Akah, John-Africa e Nworu (2007), e o extrato aquoso, por Nwangwu e colaboradores (2013). O extrato metanólico, em doses de 200, 400 e 800mg/kg, administrado via oral, em ratos, efetivamente protegeu o sistema gastrointestinal contra ulceração induzida por indometacina ou álcool e em menor grau contra ulceração produzida por estresse (Akah, John-Africa & Nworu, 2007). O extrato aquoso, nas doses de 75, 150 e 250mg/kg, administrado via oral, reduziu a ulceração por 29%, 46,2% e 52,9%, respectivamente, e a secreção gástrica em volume e acidez por 16,2%, 35,9% e 52,1%, respectivamente, em coelhos sujeitos a ligação pilórica (Nwangwu *et al.*, 2013).
O extrato das folhas de *O. gratissimum*, fração polifenólica (200, 400 e 800mg/kg, ratos), também mostrou eficácia, dose dependente, em colite induzida por dextrana. Os resultados mostraram ação anti-inflamatória e antioxidante com reparação aos danos da mucosa, em colite experimental (Alabi *et al.*, 2018).

Atividade imunomoduladora
Mahapatra e colaboradores (2009, 2011) e Mahapatra, Chakraborty e Roy (2011) examinaram o papel protetor do eugenol e do extrato aquoso de *Ocimum gratissimum*

sobre a perturbação imunológica provocada em macrófagos murinos por nicotina. Foi demonstrado que eugenol e o extrato aquoso das folhas suprimem a expressão de TNF-alfa e outros fatores envolvidos na produção de radicais livres, restaurando o equilíbrio das citocinas Th1(TNF-α, IL-12) e Th2 (IL-10, TGF-β) e a função imunológica dos macrófagos.
O extrato metanólico de *Ocimum gratissimum* e o de ácido rosmarínico reduzem o número de leucócitos e eosinófilos, em lavagem broncoalveolar em alergia respiratória murina, em modelos de asma (Costa *et al.*, 2012). Esses efeitos são ligados a modificações do sistema imunológico.

Atividade antidiabética

Egesie e colaboradores (2006) avaliaram atividade do extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (70mg/kg, via intraperitoneal). Os ratos foram divididos em 18 grupos com ou sem estreptozotocina, com doses diárias diversas do extrato de 250 a 1500mg/kg, durante três dias, e mostraram que o extrato de *O. gratissimum* tem propriedades hipoglicêmicas sem aparentar toxicidade. O mecanismo de ação associado ao efeito hipoglicêmico não ficou claro.
Rao, Veeresham e Asres (2013), em testes *in vitro* e *in vivo*, avaliaram a capacidade de extratos de quatro plantas popularmente utilizadas e de seus componentes por inibir atividade da aldose redutase, uma enzima que, na presença de uma concentração elevada de glicose na lente ocular, produz um excesso de sorbitol cujos metabólitos resultam em opacidade e consequente cegueira. O ácido ursólico, ácido triterpênico, componente do extrato metanólico de *O. gratissimum*, mostrou ser um inibidor de aldose redutase (IC_{50} = 14,47microM) mais potente que aminoguanidina (IC_{50} = 50,47microM), utilizada como padrão de referência nos ensaios (Gupta *et al.*, 2013). Os autores concluem que o extrato (IC_{50} = 70,78mg/ml) teria um alto potencial como agente protetor contra a cegueira resultante do diabetes.
Outros estudos em ratos diabéticos, induzidos por aloxana (Aguiyi *et al.*, 2000; Ayinla *et al.*, 2011) e por estreptozotocina (Casanova *et al.*, 2014; Oguanobi, Chijioke & Ghasi, 2012a, 2012b), confirmaram esses resultados. O extrato aquoso provou ser mais ativo que o etanólico (Oguanobi, Chijioke & Ghasi, 2012a), e entre os componentes, além do ácido ursólico (Silva Lima *et al.*, 2018). Casanova e colaboradores (2014) identificaram ácido chicórico (ácido di cafeoil-tartárico). No entanto, componentes de *O. gratissimum* outros que esses dois ácidos podem desempenhar um papel contra diabetes tipo 2.
Okoduwa e colaboradores (2017), por exemplo, acharam atividade significante na fração butanólica do extrato metanólico das folhas em ratos diabéticos induzidos por

estreptozotocina. No fraccionamento, o extrato metanoico já tinha passado por extrações que teriam removido ácidos citados.
Outros efeitos colaterais de diabetes, além da formação de sorbitol na lente ocular por aldose redutase, já citada, foram reduzidos por extratos de *Ocimum gratissimum*. Okon e colaboradores (2017), por exemplo, documentaram a redução do estresse oxidativo resultante da ação hipoglicemiante em ratos, em que diabetes tipo 1 foi induzida por estreptozotocina. O extrato seco aquoso das folhas, administrado por via intragástrica, restaurou os níveis da catalase das hemácias e teve uma ação hipoglicemiante superior à própria insulina.
Shittu e colaboradores (2016) avaliaram os efeitos do extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* sob parâmetros hematológicos no estresse oxidativo em ratos diabéticos. O diabetes foi gerado por aloxano (100mg/kg) e os animais tratados com o extrato de *O. gratissimum* (400mg/kg), assim revertendo a anemia induzida pela hemólise de hemácias decorrente do aumento de peróxidos lipídicos.

Atividades anticonvulsivante, sedativa e ansiolítica
Freire, Marques e Costa (2006) examinaram o efeito do óleo essencial de *Ocimum gratissimum* no sistema nervoso central em camundongos, evidenciando uma ação sedativa pelo aumento de tempo de sono induzido por barbiturato, via intraperitoneal. Mostraram também atividade anticonvulsivante em animais tratados via subcutânea, com pentilenotetrazol (PTZ), ou sujeitos a eletrochoque. Inicialmente opinaram que os efeitos fossem atribuíveis parcialmente ao eugenol presente de acordo com observação anterior de Madeira e colaboradores (2002). No entanto, quando eugenol e 1,8-cineol e outro componente presente, trans-cariofileno, foram examinados por Galindo, Pultrini e Costa (2010), individualmente ou em combinação, os autores chegaram à conclusão de que a atividade do óleo essencial não podia ser atribuída a esses componentes sozinhos, mas dependia de sinergia com outras substâncias ainda não identificadas.
Okoli e colaboradores (2010), cientes do uso tradicional dessa planta na Nigéria como anticonvulsivante, retomaram o efeito contra convulsões induzidas em camundongos por pentilenotetrazol (PTZ), mas com extratos metanólico e com éter de petróleo, obtido das folhas em vez do óleo essencial, fazendo o pré-tratamento via oral com 200 ou 400mg/kg. Os resultados mostraram que ambos os extratos aumentaram a latência de convulsões e reduziram a mortalidade dos animais. O extrato metanólico era distintamente mais eficaz como anticonvulsivante que o de éter de petróleo, confirmando que o efeito não decorre somente da presença de eugenol que estava presente em ambos os extratos. No entanto, quando foram administrados os mesmos extratos, nas mesmas

dosagens no teste de campo aberto, foi o extrato com éter de petróleo que mostrou a maior redução em atividades locomotoras e exploratórias e de *grooming* (asseio), efeitos esses associados com uma atividade ansiolítica. Os autores ressaltam que essas atividades devem ser devidas a substâncias presentes nos extratos, mas não no óleo essencial.
Ibironke e colaboradores (2015), examinando o efeito de *O. gratissimum* no comportamento neurológico em camundongos após injeção via i.p. de atropina (3mg/kg), descartaram qualquer participação significativa do sistema colinérgico nas alterações neurocomportamentais induzidas por *Ocimum gratissimum* em camundongos.

Higiene bucal
Pereira e colaboradores (2011) compararam *Ocimum gratissimum* (formulação não definida) com digluconato de clorhexidina em um ensaio clinico, duplo-cego, randomizado. Ensaio semelhante foi conduzido por Holanda e colaboradores (2012) usando um gel contendo 3% de *O. gratissimum* (óleo essencial ou extrato não definido) contra placebo. Ambos os estudos mostraram uma redução substancial de placa dentária e de sangramento gengival, comparável no primeiro caso com clorhexidina.

Acne
Outro ensaio clínico no combate à acne foi conduzido com a variedade timol (Orafidiya *et al.*, 2001, 2004b). A aplicação tópica de uma formulação com até 50% de gel de *Aloe barbadensis* na presença de 2% de polissorbato (Tween) 80 era mais eficiente que 1% clindamicina em um produto padrão que serviu de controle positivo. A atividade do óleo de *Ocimum gratissimum* foi atribuída a timol. O gel de *Aloe* não possuía atividade significante quando aplicado sozinho. A eficácia de *Ocimum gratisimum* foi atribuída ao aumento de permeabilidade vascular pelo óleo (Orafidiya *et al.*, 2005).

Obesidade
Chao e colaboradores (2017a) avaliaram os efeitos do extrato de *O. gratissimum* na prevenção da obesidade, usando modelos animais ovariectomizados, imitando mulheres no período da menopausa. Os resultados mostraram que o extrato de *O. gratissimum* administrado como suplemento alimentar minimizava o ganho de peso corporal e outros efeitos característicos da menopausa.
Irondi e colaboradores (2016) mostraram que as frações ricas em polifenólicos dos extratos metanólicos de folhas, tanto de *O. basilicum* como de *O. gratissimum*, inibiram, *in vitro*, lipase pancreática (PL) e angiotensina I-transformadora (ACE), enzimas ligadas à obesidade e à hipertensão resultante. A sua capacidade antioxidante foi medida

por sequestro dos radicais livres (peroxidação do 2,2-difenil-picrilhidrazila, DPPH) e pelo cátion radical de 2,20-azino-bis (ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico, ABTS). O extrato de *O. gratissimum* foi o mais eficaz das duas espécies como inibidor de PL e ACE e sequestrador de DPPH e ABTS e se qualifica para o controle de obesidade e a consequente hipertensão.

Atividade enzimática
O extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* mostrou, em testes *in vitro*, atividade inibitória das enzimas fosfodiesterase (PDE-5), angiotensina I-transformadora ACE, acetilcolina esterase (AChE) e arginase em preparações de tecidos penil e testiculares de ratos. Essas atividades enzimáticas explicariam a utilização popular em disfunção erétil (Ojo *et al.*, 2019).

Atividade repelente, inseticida e acaricida
Albuquerque e Andrade (1998a) relatam a tradição africana de usar espécies do gênero *Ocimum* contra insetos. Entre outras, o óleo essencial de *Ocimum gratissimum* possui ações larvicida e repelente de insetos, de média duração (mais que duas horas, Lorenzi & Matos, 2008). A atividade inseticida contra *Musca domestica* foi relatada por Singh (1991), e contra insetos nas pragas de milho, por Githinji e Kokwaro (1993). Buxton e colaboradores (2019) identificaram cinamato de metila, isolado de *O. gratissimum*, como um componente com atividade inseticida, larvicida e inibidora no crescimento larval do coleóptero *Tribolium castaneum*, praga de grãos estocados.
O óleo essencial (quimiotipo timol) mostrou atividade acaricida contra *Rhipicephalus microplus*, uma praga de bovinos. A variação sazonal na composição do óleo influencia a atividade acaricida que corresponde principalmente ao conteúdo de *p*-cimeno e timol (Lima *et al.*, 2018).

Toxicologia
O óleo essencial de *Ocimum gratissimum* prevalecente no Brasil é uma variedade em que predomina eugenol. Estudos da toxicidade da variedade africana em que predomina timol não podem ser considerados válidos no Brasil. Esses estudos incluem os de Effraim e colaboradores (2003), Orafidiya e colaboradores (2004 a), Fandolan e colaboradores (2008) e Olukunle e colaboradores (2013), os quais aplicaram o óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* de origem africana que era do quimiotipo timol ou pelo qual não apresentaram análise.
Já o estudo de Ueda-Nakamura (2006) foi feito com uma variedade rica em eugenol; os autores não encontraram efeitos tóxicos contra células mamíferas. O mesmo foi ob-

servado no trabalho de Okoli e colaboradores (2010), feito com o extrato metanólico e administrado por via oral, de uma variedade contendo predominantemente eugenol, e que mostrou uma DL_{50} em camundongos acima de 5000mg/kg, indicando uma larga margem de segurança nas aplicações terapêuticas orais.

Quando Moura-Costa e colaboradores (2012) avaliaram a atividade do extrato hidroalcoólico (50%) da planta seca em diferentes concentrações contra *Herpes simplex* (HSV-1) e poliovírus em células VERO, os índices de segurança, CC_{50}/EC_{50}, foram observados 62 e 40,3, respectivamente, valores superiores aos de outras espécies de uso tradicional que foram examinadas e que indicam segurança em uso.

Njan e colaboradores (2019) avaliaram a toxicidade reprodutiva de frações de acetato de etila e butanólica do extrato metanólico das folhas de *O. gratissimum*. As frações foram administradas via intraperitoneal, em ratas fêmeas, nas doses 25, 100 e 400mg/kg, e diante da ausência de sinais de toxicidade, em doses de 2000 e 5000mg/kg. As DL_{50} ficaram entre 2154mg/kg (acetato de etila) e 3808 mg/kg (fração butanólica). Os resultados mostram a ausência de toxicidade significante nessas frações, cuja análise química, no entanto, não foi informada.

No seu comentário sobre a ação analgésica e hepatoprotetora de *Ocimum gratissimum*, Y.W. Chiu e colaboradores (2014) e Zamin (2011) opinam que, na dose recomendada do extrato aquoso de folhas de *O. gratissimum*, ela pode ser considerada segura para uso em humanos. A atividade deve-se a componentes polifenólicos. Esses autores não definiram o quimiotipo em termos dos componentes (eugenol, timol ou 1,8-cineol) do óleo essencial da planta usada.

Precauções

Franco e colaboradores (2007) previnem contra a possível ocorrência no óleo essencial de estragol [1-metoxi-4-(2-propenil)-benzeno], uma substância reputada como carcinogênica, mas mencionam a ausência dessa substância em material da variedade eugenol, coletado em Goiás, Brasil. O material vegetal, portanto, deve ser examinado para ausência dessa substância antes de preparo do fitoterápico.

Efeitos adversos

Não há relato de efeitos adversos segundo Gusso e Lopes (2012), porém há uma advertência de possível hipoglicemia em pacientes mais sensíveis (Pereira *et al.*, 2014).

Preparo e posologia

Para uso interno no tratamento de gases, gripe, como diurético, em afecções da boca,

como afta e gengivite, aplicar uma colher (de sopa) de folhas picadas em uma xícara de água, três vezes ao dia, por três semanas (Gusso & Lopes, 2012).
A tintura é preparada com folhas secas moídas em etanol a 70% (l litro) num frasco escuro e deixado em maceração por vinte dias, filtrada e armazenada em vidro âmbar ao abrigo da luz. Validade: dois anos.
Em uso oral, tomar uma a três gotas por quilo de peso corporal; essa dose dividida em três vezes ao dia em meio copo (50ml) de água (Pereira *et al*., 2014).

Contraindicações
Recomenda-se evitar o uso em mulheres grávidas ou que amamentam, em lactantes, alcoolistas ou em tratamento de alcoolismo (Gusso & Lopes, 2012; Pereira *et al*., 2014).

REFERÊNCIAS

ABIODUN, O. *et al*. *In vitro* antiplasmodial activity and toxicity assessment of some plants from Nigerian Ethnomedicine. *Pharmaceutical Biology*, 49: 9-14, 2011.

ABIODUN, O. *et al*. Antitrypanosomal activity of some medicinal plants from Nigerian ethnomedicine. *Parasitology Research*, 110: 521-526, 2012.

ADAMU, M.; NWOSU, C. O. & AGBEDE, R. I. S. Anti-trypanosomal effects of aqueous extract of *Ocimum gratissimum* (Lamiaceae) leaf in rats infected with *Trypanosoma brucei brucei*. *African of Journal Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 6: 262-267, 2009.

ADAMU, M.; NWOSU, C. O. & IGBOKWE, I. O. Toxicity and phytochemical constituents of aqueous extract of *Ocimum gratissimum* leaf. Nigerian *Veterinary Journal*, 29: 48-57, 2008.

ADEBOLU, T. T. & OLADIMEJI, S. A. Antimicrobial activity of leaf extracts of *Ocimum gratissimum* on selected diarrhoea causing bacteria in southwestern Nigeria. *African Journal of Biotechnology*, 4: 682-684, 2005.

AGOMO, P. U.; IDIGO, J. C. & AFOLABI, B. M. Antimalarial medicinal plants and their impact on cell populations in various organs of mice. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*, 21: 39-46, 1992.

AGUIYI, J. C. *et al*. Hypoglycaemic activity of *Ocimum gratissimum* in rats. *Fitoterapia*, 71: 444-446, 2000.

AJAYI, A. M. *et al.* Toxicity and protective effect of phenolic-enriched ethylacetate fraction of *Ocimum gratissimum* (Linn.) Leaf against acute inflammation and oxidative stress in rats. *Drug Development Research*, 78(3-4): 135-145, 2017a.

AJAYI, A. M. *et al*. *Ocimum gratissimum* L. leaf flavonoid-rich fraction suppress LPS-induced inflammatory response in RAW 264.7 macrophages and peritonitis in mice. *Journal Ethnopharmacology*, 204: 169-178, 2017b.

AJAYI, A. M. *et al. Ocimum gratissimum* Linn. Leaf extract inhibits free radical generation and suppressed inflammation in carrageenan-induced inflammation models in rats. *Journal Basic Clinical Physiology Pharmacology*, 28(6): 531-541, 2017c.

AJAYI, A. M. *et al*. Flavonoid-rich fraction of *Ocimum gratissimum* attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behavior, inflammatory and oxidative stress in mice. *Drug Research*, 69(3):151-158, 2019.

AJOSE, F. O. A. Some Nigerian plants of dermatologic importance. *International Journal of Dermatology*, 46, supl. 1: 48-55, 2007.

AKAH, P. A.; JOHN-AFRICA, L. & NWORU, C. S. Gastro-protective properties of the leaf extracts of *Ocimum gratissimum* L. against experimental ulcers in rat. *International Journal of Pharmacology*, 3: 461-467, 2007.

AKINMOLADUN, A. C. *et al.* Phytochemical constituent and antioxidant activity of extract from the leaves of *O. gratissimum*. *Scientific Research and Essay*, 2: 163-166, 2007.

AKINRINDE, A. S. *et al*. Alterations in blood pressure, antioxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by *Ocimum gratissimum* and gallic acid in Wistar rats. *Journal Trace Elements Medicine Biology*, 36: 27-37, 2016.

AKINYEMI, K. O. *et al*. Screening of crude extracts of six medicinal plants used in South-West Nigerian unorthodox medicine for anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 5(6): 1-7, 2005.

ALABI, O. K. *et al*. Polyphenol-rich extract of *Ocimum gratissimum* leaves ameliorates colitis via attenuating colonic mucosa injury and regulating pro-inflammatory cytokines production and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103: 812-822, 2018.

ALBUQUERQUE, U. P. & ANDRADE, L. H. C. Etnobotánica del género *Ocimum* L. (Lamiaceae) en las comunidades afrobrasileñas. *Anales Jardim Botanico Madrid*, 56(1): 107-118, 1998a.

ALBUQUERQUE, U. P. & ANDRADE, L. H. C. El genero *Ocimum* L. (Lamiaceae) en el Nordeste del Brasil. *Anales Jardim Botanico Madrid,* 56(1): 43-64, 1998b.

ALONSO, J. *Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos*. 1. ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

ATTAH, A. F. *et al*. Uterine contractility of plants used to facilitate childbirth in Nigerian ethnomedicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 143: 377-382, 2012.

AYENSU, E. S. *Medicinal Plant of West Africa.* Algonac: Reference Publications, 1978.

AYINLA, M. T. *et al*. Anti-hyperlipidemic effect of aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 3: 360-363, 2011.

AYISI, N. K. & NYADEDZOR, C. Comparative *in vitro* effects of AZT and extracts of *Ocimum gratissimum*, *Ficus polita*, *Clausena anisata*, *Alchornea cordifolia*, and *Elaeophorbia drupifera* against HIV-1 and HIV-2 infections. *Antiviral Research*, 58: 25-33, 2003.

BAGAVAN, A. *et al*. Antiplasmodial activity of botanical extracts against *Plasmodium falciparum. Parasitology Research*, 108: 1.099-1.109, 2011.

BENINI, P. C. Efeito in vitro do óleo essencial e extrato aquoso de *Ocimum gratissimum* colhido nas quatro estações do ano sobre fitopatógenos. Arquivos do Instituto Biológico, 77: 677-683, 2010. DOI: 10.1590/1808-1657.

BORA, K.S.; SHRI, R. & MONGA, J. Cerebroprotective effect of *Ocimum gratissimum* against focal ischemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmaceutical Biology*, 49: 175-181, 2011.

BRAGA, F. G. *et al*. Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 396-402, 2007.

BRAGA, L. K. A. *et al*. Potentiation of *in vitro* antibiotic activity by *Ocimum gratissimum* L. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(19): 2.145-2.149, 2011.

BUXTON, T. *et al*. Insecticidal activities of cinnamic acid esters isolated from *Ocimum gratissimum* L. and *Vitellaria paradoxa* Gaertn leaves against *Tribolium castaneum* Hebst (Coleoptera: Tenebrionidae). *Pest Management Science*, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ps.5509>. Acesso em: 1 jul. 2022.

CASANOVA, L. M. *et al.* Identification of chicoric acid as a hypoglycemic agent from *Ocimum gratissimum* leaf extract in a biomonitoring *in vivo* study. *Fitoterapia*, 93: 132-141, 2014.

CHANG, H. C. *et al*. Herbal supplement attenuation of cardiac fibrosis in rats with CCl_4-induced liver cirrhosis. *Chinese Journal Physiology*, 57(1): 41-47, 2014.

CHANG, W. C. *et al*. Caffeic acid induces apoptosis in human cervical cancer cells through the mitochondrial pathway. *Taiwanese Journal of Obstetrics, Gynecology*, 49: 419-424, 2010.

CHAO, P. Y. *et al*. Amelioration of estrogen-deficiency-induced obesity by *Ocimum gratissimum*. *International Journal Medical Sciences*, 14(9): 896-901, 2017a.

CHAO, P. Y. *et al*. Attenuation of oxidative stress-induced cell apoptosis in Schwann RSC96 cells by *Ocimum gratissimum* aqueous extract. *International Journal of Medical Sciences*, 14(8): 764-771, 2017b.

CHEN, H.-M. *et al*. *Ocimum gratissimum* aqueous extract induces apoptic signaling in lung adenocarcinoma cell A549. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-7, 2011.

CHIMNOI, N. *et al*. Characterization of essential oil from *Ocimum gratissimum* leaves: antibacterial and mode of action against selected gastroenteritis pathogens. *Microbial Pathogenesis*, 118: 290-300, 2018.

CHIU, C. C. *et al*. Beneficial effects of *Ocimum gratissimum* aqueous extract on rats with CCl4-induced acute liver injury. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012: 1-9, 2012.

CHIU, Y. W. *et al*. *Ocimum gratissimum* is effective in prevention against liver fibrosis *in vivo* and *in vitro*. *American Journal of Chinese Medicine*, 42: 833-852, 2014.

COSTA, R. S. *et al*. *Ocimum gratissimum* Linn. and rosmarinic acid, attenuate eosinophilic airway inflammation in an experimental model of respiratory allergy to *Blomia tropicalis*. *International Immunopharmacology*, 13: 126-134, 2012.

COSTA, V. B. S. Anatomia da folha e do caule de *Ocimum gratissimum* L. (Lamiaceae) sob condições naturais. Disponível em: <www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/R0980-1.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2013.

COUTINHO, H. D. M. *et al*. Modulation of the norfloxacin resistance in *Staphylococcus aureus* by *Croton campestris* A. and *Ocimum gratissimum* L. *Biomedica*, 31: 608-612, 2011.

DAMBOLENA, J. S. *et al*. Essential oils composition of *Ocimum basilicum* L. and *Ocimum gratissimum* L. from Kenya and their inhibitory effects on growth and fumonisin production by *Fusarium verticillioides*. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 11: 410-414, 2010.

DI STASI, L. C. & HIRUMA-LIMA, C. A. *Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. São Paulo: Unesp, 2002.

EFFRAIM, K. D.; JACKS, T. W. & SADIPO, O. A. Histopathological studies on the toxicity of *Ocimum gratissimum* leaf extract on some organs of rabbit. *African Journal Biomedical Research*, 6: 21-25, 2003.

EGESIE, U. G. *et al*. Safety and hypoclycaemic properties of aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* in streptozotocin induced diabetic rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 21(1-2): 31-35, 2006.

EKHAISE, F. O.; SOROH, A. E. & FALODUN, A. Antibacterial properties and preliminary phytochemical analysis of methanolic extract of *Ocimum gratissimum* (scent leaves). *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 3: 81-83, 2010.

EKUNWE, S. I. N. *et al*. Potential cancer-fighting *Ocimum gratissimum* (OG) leaf extracts: increased anti-proliferation activity of partially purified fractions and their spectral fingerprints. *Ethnicity e Disease*, 20: 12-16, 2010.

FANDOHAN, P. *et al*. Toxicity and gastric tolerance of essential oils from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Ocimum basilicum* in Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 2.493-2.497, 2008.

FARIA, T. J. *et al*. Antifungal activity of essential oil isolated from *Ocimum gratissimum* L. (eugenol chemotype) against phytopathogenic fungi. *Brazilian Archives Biology Technology*, 49: 867-871, 2006.

FRANCO, A. L. P. *et al*. Avaliação da composição química e atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *Aloysia gratissima* (Gillies e Hook) Tronc. (alfazema), *Ocimum gratissimum* L. (alfavaca-cravo) e *Curcuma longa* L. (açafrão). *Revista Eletrônica de Farmácia*, IV(2): 208-220, 2007.

FREIRE, C. M. M.; MARQUES, M. O. M. & COSTA, M. Effects of seasonal variation on the central nervous system activity of *Ocimum gratissimum* L. essential oil. *Journal of Ethnopharmacology*, 105: 161-166, 2006.

GALINDO, L. A.; PULTRINI, A. M. & COSTA, M. Biological effects of *Ocimum gratissimum* L. are due to synergic action among multiple compounds present in essential oil. *Journal Natural Medicine*, 64: 436-441, 2010.

GITHINJI, C. W. & KOKWARO, J. O. Ethnomedicinal study of major species in the family Labiatae from Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 39: 197-203, 1993.

GRAYER, R. J. *et al*. The application of atmospheric pressure chemical ionization liquid chromatography–mass spectrometry in the chemotaxonomic study of flavonoids: characterization of flavonoids from *Ocimum gratissimum* var. *gratissimum*. *Phytochemical Analysis*, 11: 257-267, 2000.

GUPTA, A. *et al*. Determination of ursolic acid in fractionated leaf extracts of *Ocimum gratissimum Linn* and in developed herbal hepatoprotective tablet by HPTLC. *Pharmacognosy Journal*, 5: 156-162, 2013.

GUSSO, G. & LOPES, J. M. C. *Tratado de Medicina em Comunidade*. v. 2. Porto Alegre: Artmed, 2012.

HOLANDA, J. R. *et al.* Antiplaque and antigingivitis effect of *Ocimum gratissimum* gel: a randomized double-blinded clinical trial. *Periodontia*, 22: 70-74, 2012.

HOLETZ, F. B. *et al*. Effect of essential oil of *Ocimum gratissimum* on the trypanosomatid *Herpetomonas samuelpessoai. Acta Protozoology*, 42: 269-276, 2003.

IBIRONKE, G. F. *et al.* Non cholinergic dependent mechanism of *Ocimum gratissimum* induced neuro behavioural alterations in mice. *African Journal Medicine Medical Sciences*, 44(3): 213-220, 2015.

ILORI, M. O. *et al*. Antidiarrhoeal activities of *Ocimum gratissimum* (Lamiaceae). *Journal Diarrhoeal Disease Research*, 14: 283-285, 1996.

INTER AFRICAN COMMITTEE ON MEDICINAL PLANTS AND AFRICAN TRADITIONAL MEDICINE; ORGANIZATION OF AFRICAN UNITY SCIENTIFIC & TECHNICAL AND RESEARCH COMMISSSION. *African Pharmacopoeia*. 1 ed. v. 1. Lagos: Organization of African Unity Scientific & Technical and Research Commisssion, 1985.

INTERAMINENSE, L. F. L. *et al.* Enhanced hypotensive effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves and its main constituent, eugenol, in DOCA-salt hypertensive conscious rats. *Planta Medica*, 1: 376-378, 2005.

INTERAMINENSE, L. F. L. *et al.* Pharmacological evidence of calcium-channel blockade by essential oil of *Ocimum gratissimum* and its main constituent, eugenol, in isolated aortic rings from DOCA-salt hypertensive rats. *Fundamental Clinical Pharmacological*, 21: 497-506, 2007.

IRONDI, E. A. *et al*. Inhibitory effect of leaves extracts of *Ocimum basilicum* and *Ocimum gratissimum* on two key enzymes involved in obesity and hypertension *in vitro*. *Journal Intercultural Ethnopharmacology*, 5(4): 396-402, 2016.

IWALOKUN, B. A. *et al.* Shigellocidal properties of three Nigerian medicinal plants: *Ocimum gratissimum*, *Terminalia avicennoides*, and *Momordica balsamina*. *Journal of Health Population and Nutrition*, 19(4): 331-335, 2001.

JANSSEN, A. M. *et al*. Antimicrobial activities of some *Ocimum* species grown in Rwanda. *Journal of Ethnopharmacology*, 26: 57-63, 1989.

JAYASHREE, T. & SUBRAMANYAM, C. Antiaflatoxigenic activity of eugenol is due to inhibition of lipid peroxidation. *Letter Applied Microbiology*, 28: 179-183, 1999.

JUNAID, S. A. *et al*. The antimicrobial properties of *Ocimum gratissimum* extracts on some selected bacterial gastrointestinal isolates. *African Journal of Biotechnology*, 5(22): 2.315-2.321, 2006.

KAMARAJ, C. *et al*. Antiplasmodial potential of medicinal plant extracts from Malaiyur and Javadhu hills of South India. *Parasitology Research*, 111: 703-715, 2012.

KPOVIESSI, B. G. H. *et al*. Chemical variation of essential oil constituents of *Ocimum gratissimum* L. from Benin, and Impact on Antimicrobial properties and toxicity against *Artemia salina* leach. *Chemistry & Biodiversity*, 9: 139-150, 2012.

LAHLOU, S. *et al*. Cardiovascular effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves in rats: role of the autonomic nervous system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 31: 219-225, 2004.

LEE, M. J. *et al*. *Ocimum gratissimum* aqueous extract protects H9c2 miocardiac cells from H2O2-induced cell apoptosis through akt signaling. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-8, 2011.

LEMOS, J. A. *et al*. Antifungal activity from *Ocimum gratissimum* L. towards *Cryptococcus neoformans*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100(1): 55-58, 2005.

LI, P. C. *et al*. Herbal supplement ameliorates cardiac hipertrophy in rats with CCl4-induced liver cirrhosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-9, 2012.

LI, W. *et al*. Inhibitory action of eugenol compounds on the production of nitric oxide in RAW264.7 macrophages. *Biomedical Research*, 27(2): 69-74, 2006.

LIN, C. C. *et al*. Novel target genes responsive to apoptotic activity by *Ocimum gratissimum* in human osteosarcoma cells. *American Journal Chinese Medicine*, 42: 43-67, 2014.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil, Nativas e Exóticas*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

LUIZE, P. S. *et al*. Effects of medicinal plant extracts on growth of *Leishmania* (L.) *amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. *Brazilian Journal Pharmaceutical Science*, 41: 85-95, 2005.

MADEIRA, S. V. *et al*. Relaxant effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* on isolated ileum of the guinea pig. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 1-4, 2002.

MADEIRA, S. V. *et al.* Temporal variation of chemical composition and relaxant action of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. (Labiatae) on guinea-pig ileum. *Phytomedicine*, 12: 506-509, 2005.

MAHAPATRA, S. K.; CHAKRABORTY, S. P. & ROY, S. Immunomodulatory role of *Ocimum gratissimum* and ascorbic acid against nicotine-induced murine peritoneal macrophages *in vitro*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011: 1-11, 2011.

MAHAPATRA, S. K. *et al*. Methanol extract of *Ocimum gratissimum* protects murine peritoneal macrophages from nicotine toxicity by decreasing free radical generation, lipid and protein damage and enhances antioxidante protection. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(4): 222-230, 2009.

MAHAPATRA, S. K. *et al*. Alteration of immune functions and Th1/Th2 cytokine balance in nicotine-induced murine macrophages: Immunomodulatory role of eugenol and *N*-acetylcysteine. *International Immunopharmacology*, 11: 485-495, 2011.

MARTINS, J. R. *Aspectos da germinação de sementes e influência da luz no desenvolvimento, anatomia e composição química do óleo essencial em Ocimum gratissimum L.*, 2006. Dissertação Mestrado, Lavras, MG: Universidade Federal de Lavras.

MARTINS, J. R. *et al.* Anatomia foliar de plantas de alfavaca-cravo cultivadas sob malhas coloridas. *Ciência Rural*, 39: 82-87, 2009.

MATASYOH, L. G. *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. growing in Eastern Kenya. *African Journal Biotechnology*, 6(6): 760-765, 2007.

MATASYOH, L. G. *et al.* Antimicrobial activity of essential oils of *Ocimum gratissimum* L. from different populations of Kenya. *African Journal Traditional Complementary and Alternative Medicine*, 5: 187-193, 2008.

MATOS, F. J. A. *Farmácia Vivas.* Ceará: Editora da Universidade Federal do Ceará, 2002.

MOHR, F. B. *et al.* Antifungal activity, yield, and composition of *Ocimum gratissimum* essential oil. *Genetics Molecular Research,* 16(1), 2017.

MORAES, C. *et al.* Characterization and quality control of *Ocimum gratissimum* L. leaf powder and development of a standardized ethanolic extract. *Journal of Pharmacy Research*, 4: 3.256-3.258, 2011.

MOURA-COSTA, G. F. *et al*. Antimicrobial activity of plants used as medicinals on an indigenous reserve in Rio das Cobras, Paraná, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 143: 631-638, 2012.

NAKAMURA, C. V. *et al.* Antibacterial activity of *Ocimum gratissimum* L. essential oil. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 94(5): 675-678, 1999.

NAKAMURA, C. V. *et al. In vitro* activity of essential oil from *Ocimum gratissimum* L. against four *Candida* species. *Research in Microbiology*, 155: 579-586, 2004.

NANGIA-MAKKER, P. *et al*. Inhibition of breast tumor growth and angiogenesis by a medicinal herb: *Ocimum gratissimum*. *International Journal of Cancer*, 121: 884-894, 2007.

NANGIA-MAKKER, P. *et al*. *Ocimum gratissimum* retards breast cancer growth and progression and is a natural inhibitor of matrix metalloproteases. *Cancer Biology Therapy*, 14: 417-427, 2013.

NGASSOUM, M. B. *et al*. Antimicrobial study of essential oils of *Ocimum gratissimum* leaves and *Zanthoxylum xanthoxyloides* fruits from Cameroon. *Fitoterapia*, 74: 284-287, 2003.

NGUEFACK, J. *et al*. Food preservative potential of essential oils and fractions from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Thymus vulgaris* against mycotoxigenic fungi. *International Journal Food Microbiology*, 131: 151-156, 2009.

NJAN, A. A. *et al*. Safety effect of fractions from methanolic leaf extract of *Ocimum gratissimum* on reproduction in male Wistar rats. *Toxicology Reports*, 6: 496-504, 2019.

NWANGWU, S. *et al*. Acid buffering effects of aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* L. in the rabbit stomach. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 24: 204-210, 2013.

NWEZE, E. I. & EZE, E. E. Justification for the use of *Ocimum gratissimum* L. in herbal medicine and its interaction with disc antibiotics. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9: 37-43, 2009.

NWINYI, O. C. *et al*. Antibacterial effects of extracts of *Ocimum gratissimum* and *Piper guineense* on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *African Journal of Food Science*, 3(3): 77-81, 2009.

OFFIAH, V. N. & CHIKWENDU, U. A. Antidiarrhoeal effects of *Ocimum gratissimum* leaf extract in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 68: 327-330, 1999.

OGUANOBI, N. I.; CHIJIOKE, C. P. & GHASI, S. I. Effects of aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* on oral glucose tolerance test in type-2 model diabetic rats. *African Journal Pharmacy Pharmacology*, 6: 630-635, 2012a.

OGUANOBI, N. I.; CHIJIOKE, C. P. & GHASI, S. I. Anti-diabetic effect of crude leaf extracts of

Ocimum gratissimum in neonatal streptozotocin-induced type-2 model diabetic rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4: 77-83, 2012b.

OGUNDIPE, D. J. *et al*. *Ocimum gratissimum* Ameliorates gentamicin-induced kidney injury but decreases creatinine clearance following sub-chronic administration in rats. *Journal Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 22(4): 592-602, 2017.

OJO, O. A *et al*. *Ocimum gratissimum* Linn. Leaves reduce the key enzymes activities relevant to erectile dysfunction in isolated penile and testicular tissues of rats. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 19(1): 71, 2019.

OKIEMY-ANDISSA, N. *et al*. Analgesic effect of aqueous and hydroalcoholic extracts of three congolese medicinal plants: *Hyptis suavolens, Nauclea latifolia* and *Ocimum gratissimum*. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 7(9): 1.613-1.615, 2004.

OKODUWA, S. *et al*. Anti-diabetic potential of *Ocimum gratissimum* leaf fractions in fortified diet-fed streptozotocin treated rat model of type-2 diabetes. *Medicines (Basel)*, 4(4): E73, 2017.

OKOLI, C. O. *et al*. Anticonvulsant and anxiolytic evaluation of leaf extracts of *Ocimum gratissimum*, a culinary herb. *Pharmacognosy Research*, 2: 36-40, 2010.

OKON, U. A. *et al*. Comparison of antioxidant activity of insulin, *Ocimum gratissimum* L., and *Vernonia amygdalina* L. in type 1 diabetic rat model. *Journal Integrative Medicine*, 15(4): 302-309, 2017.

OLA, S. S. *et al*. HPLC/DAD/MS characterisation and analysis of flavonoids and cynnamoil (sic) derivatives in four Nigerian green-leafy vegetables. *Food Chemistry*, 115: 1.568-1.574, 2009.

OLIVEIRA, V. C. *et al.* Effects of essential oils from *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf., *Lippia sidoides* Cham., and *Ocimum gratissimum* L. on growth and ultrastructure of *Leishmania chagasi* promastigotes. *Parasitology Research*, 104: 1.053-1.059, 2009.

OLUKUNLE, J. O. *et al.* Toxicological evaluation of the aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* in Wistar rats. *International Journal of Science Innovations and Discoveries*, 3: 290-296, 2013.

ORAFIDIYA, L. O. *et al.* The formulation of an effective topical antibacterial product containing *Ocimum gratissimum* leaf essential oil. *International Journal Pharmaceutical*, 224: 177-183, 2001.

ORAFIDIYA, L. O. *et al.* Studies on the acute and sub-chronic toxicity of the essential oil of *Ocimum gratissimum*. *Phytomedicine*, 11(1): 71-76, 2004a.

ORAFIDIYA, L. O. *et al.* The effect of aloe vera gel on the anti-acne properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn leaf – a preliminary clinical investigation. *International Journal Aromatherapy*, 14: 15-21, 2004b.

ORAFIDIYA, L. O. *et al.* Vascular permeability-increasing effect of the leaf essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn as a mechanism for its wound healing property. *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicine*s, 2: 253-258, 2005.

PAULA-FREIRE, L. I. *et al.* Evaluation of the antinociceptive activity of *Ocimum gratissimum* L. (Lamiaceae) essential oil and its isolated active principles in mice. *Phytotherapy Research*, 27: 1.220-1.224, 2013.

PAULA-FREIRE, L. I. *et al.* The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. *Phytomedicine*, 21: 356-62, 2014.

PAULA-FREIRE, L. I. *et al.* *Ocimum gratissimum* essential oil and its isolated compounds (eugenol and myrcene) reduce neuropathic pain in mice. *Planta Medica*, 82(3): 211-6, 2016.

PEREIRA, A. M. S. *et al*. *Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza*. São Paulo: Bertolucci, 2014.

PEREIRA, C. A. M. & MAIA, J. F. Estudo da atividade antioxidante do extrato e do óleo essencial obtidos das folhas de alfavaca (*Ocimum gratissimum* L.). *Food Science & Tecnology*, 27(3), 2007.

PEREIRA, L. S. S. *et al.* Clinical effect of a mouth rinse containing *Ocimum gratissimum* on plaque and gingivitis control. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 12: 350-355, 2011.

PEREIRA, R. C. A. & MOREIRA, A. L. M. Manjericão, cultivo e utilização. *Documento n. 136*. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropica, 2011.

PEREIRA, R. S. *et al.* Antibacterial activity of essential oils on microorganisms isolated from urinary tract infection. *Revista de Saúde Pública*, 38: 1-3, 2004.

PIO CORRÊA, M. *Dicionário de Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas*. v. 1. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, IBDF, 1984.

PIRES, A. F. *et al*. The role of endothelium in the vasorelaxant effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* in aorta and mesenteric vascular bed of rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 90: 1.380-1.385, 2012.

PRELUDE MEDICINAL PLANTS DATABASE. M. Baerts, J. Lehmann, Catholic University of Louvain - UCL. Disponível em: <www.africamuseum.be/collections/external/prelude/view_plant?pi=09170>. Acesso em: 20 jul. 2016.

RABELO, M. *et al*. Antinoceptive properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. (Labiatae) in mice. *Brazilian Journal Medical and Biological Research*, 36: 521-4, 2003.

RAO, A. R.; VEERESHAM, C. & ASRES, K. *In vitro* and *in vivo* inhibitory activities of four Indian medicinal plant extracts and their major components on rat aldose reductase and generation of advanced glycation endproducts. *Phytotherapy Research*, 27: 753-760, 2013.

SAINSBURY, M. & SOFOWORA, E. A. Essential oil from the leaves and inflorescences of *Ocimum gratissimum*. *Phytochemistry*, 10: 3.309-3.310, 1971.

SHITTU, S. T. *et al*. Aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* improves hematological parameters in alloxan-induced diabetic rats via its antioxidant properties. *International Journal Applied & Basical Medical Research*, 6(2): 96-100, 2016.

SILVA, M. G. V. *Óleos Essenciais: contribuição ao táxon genérico Ocimum e análise por espectrometria de RMN13-C*, 1996. Tese de Doutorado em Química Orgânica, Fortaleza: Universidade Federal do Ceará.

SILVA, M. G. V. *et al*. Chemical variation during daytime of constituents of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves. *Fitoterapia*, 70(1): 32-34, 1999.

SILVA, M. G. V. *et al*. Composition of essential oils from three *Ocimum* species obtained by steam and microwave distillation and supercritical CO2 extraction. *Arkivoc*, part 6: 66-71, 2004.

SILVA, M. R. R. *et al*. Antifungal activity of *Ocimum gratissimum* towards dermatophytes. *Mycoses*, 48: 172-175, 2005.

SILVA LIMA, A. *et al*. Seasonal analysis and acaricidal activity of the thymol-type essential oil of *Ocimum gratissimum* and its major constituents against *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). *Parasitology Research*, 117(1): 59-65, 2018.

SINGH, D. & SINGH, A. K. Repellent and insecticidal properties of the essential oil against housefly, *Musca domestica*. *Insect Science Application Journal*, 12: 487-492, 1991.

SOFOWORA, E. A study of the variations in essential oil of cultivated *Ocimum gratissimum*. *Planta Medica*, 18: 173-176, 1970.

SOUSA, M. P. *et al*. *Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras*. Fortaleza: Edições UFC, 1991.

TALABI, J. Y. & MAKANJUOTA, A. Proximate, phytochemical, and in vitro antimicrobial properties of dried leaves from *Ocimum gratissimum*. *Preventive Nutrition Food Science*, 22(3): 191-194, 2017.

TANKO, Y. *et al*. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of aqueous leaves extract of *Ocimum gratissimum* (Labiatea) in rodents. *African of Journal Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 5(2): 141-146, 2008.

TANKO, Y. *et al*. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of methanol leaves extract of *Ocimum gratissimum* in mice and rats. IOSR *Journal Pharmacy and Biological Sciences*, 4: 1-5, 2012.

TCHOUMBOUGNANG, F. *et al*. *In vivo* antimalarial activity of essential oils from *Cymbopogon citratus* and *Ocimum gratissimum* on mice infected with *Plasmodium berghei*. *Planta Medica*, 1: 20-23, 2005.

TORRES, R. G. *et al. Ocimum basilicum* but not *Ocimum gratissimum* present cytotoxic effects on human breast cancer cell line MCF-7, inducing apoptosis and triggering mTOR/Akt/p70S6K pathway. *Journal Bioenergetics and Biomembranes*, 50(2): 93-105, 2018.

TREVISAN, M. T. S. *et al.* Characterization of the volatile pattern and antioxidante capacity of essential oils from different species of the genus *Ocimum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54: 4.378-4.382, 2006.

UEDA-NAKAMURA, T. *et al*. Antileishmanial activity of eugenol-rich essential oil from *Ocimum gratissimum*. *Parasitology International*, 55: 99-105, 2006.

UGBOGU, E. A. & AKARA, E. Ameliorative effect of *Ocimum gratissimum* leaf extract against phenylhydrazine-induced toxicity in albino rats. *The FASEB Journal*, 34: 1-1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.08880>. Acesso em: 1 jul. 2022.

UNITED STATES OF AMERICA (USA). The Germplasm Resources Information Network's (GRIN). Beltsville: Agricultural Research Service. Disponível em: <www.ars-grin.gov/aboutgrin.html>. Acesso em: 19 jul. 2016.

VIEIRA, R. F. *et al*. Genetic diversity of *Ocimum gratissimum* L. based on volatile oil constituents, flavonoids and RAPD markers. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29: 287-304, 2001.

VIEIRA, R. F. *et al*. Uso de marcadores químicos no estudo da diversidade genética de *Ocimum gratissimum* L. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 12, supl.: 126-129, 2002.

YUCHAROEN, R. *et al.* Anti-herpes simplex virus activity of extracts from the culinary herbs *Ocimum sanctum* L., *Ocimum basilicum* L. and *Ocimum americanum* L. *African Journal of Biotechnology*, 10(5): 860-866, 2011. <www.academicjournals.org/AJB>. Acesso em: 1 jul. 2022.

ZAMIN, M. An analgesic and hepatoprotective plant: *Ocimum gratissimum*. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 14(20): 954-955, 2011. Disponível em: <https://scialert.net/abstract/?doi=pjbs.2011.954.955>. Acesso em: 1 jul. 2022.

Passiflora incarnata - Maracujá
Passiflora edulis - Maracujá-amarelo
Passiflora alata - Maracujá-doce
Passifloraceae

Passiflora incarnata

(Fonte foto abaixo: Wikimedia Commons)

Passiflora edulis

Palavras-chave: *Passiflora incarnata*; *Passiflora edulis*; *Passiflora alata*; maracujá, ansiolítico; insônia.
Keywords: *Passiflora incarnata*; *Passiflora edulis*; *Passiflora alata*; maracuja; passion flower; maypop; apricot vine; anxiolytic; sedative.

Parte utilizada

Folha, principalmente, mas também polpa do fruto.

Sinonímia

Granadilla incarnata: Medik.; *Passiflora kerii* Spreng (WHO, 2007).

Nomes comuns

No Brasil: *Passiflora incarnata*, uma espécie exótica conhecida geralmente como maracujá (Plantamed, 2019). Das espécies nativas, cultivares largamente cultivados de *P. edulis* são conhecidos como maracujá-amarelo (*P. edulis* var. *flavicarpa*) e maracujá-azedo (Anvisa, 2010a) ou ácido (Lorenzi & Matos, 2002, 2008). *Passiflora alata* é conhecida como maracujá-doce (Zucolotto *et al.*, 2013, Anvisa, 2010a).

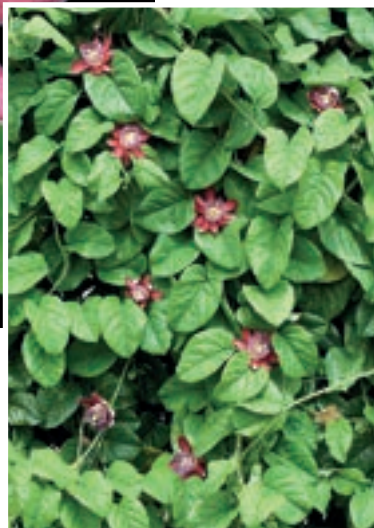
Em inglês, *Passiflora* spp. são conhecidas como *passion flower*, *maypop*, *apricot vine*; em francês: *fleur de la passion*, *grenadille*; e em espanhol, como *passionaria* (WHO, 2007), *granadilla* (Alonso, 1998) ou *maracuyá* (Mejía & Rengifo, 1995).

Variedades e espécies botânicas correlatas

As três espécies são usadas em medicina popular e reconhecidas em farmacopeias para o tratamento de ansiedade e insônia. Há diferenças químicas reconhecidas dentro da espécie *P. incarnata* e diferenças taxonômicas, químicas e farmacológicas entre as duas variedades de *P. edulis* var *edulis* e *P. edulis* var *flavicarpa*, esta última a principal cultivada para o fruto (Zucolotto *et al.*, 2012).
Uma quarta espécie citada é *Passiflora quadrangularis*, mas o emprego dela em medicina parece insignificante.

História da utilização tradicional

Acredita-se que o uso medicinal de *P. incarnata* e provavelmente de outras espécies do gênero, nas duas Américas, data do período pré-colombiano. O uso como calmante na América do Sul veio ao conhecimento dos missionários espanhóis cuja descrição deu origem ao nome *Flor da Paixão* (*passion flower*, em inglês) devido à forma da flor que se assemelha à cruz e à coroa de espinhos. Levada à Europa, o seu

Passiflora alata

uso, para estresse mental, ansiedade e insônia, conhecido dos indígenas, se estabeleceu lá e subsequentemente na Ásia (Miroddi *et al*., 2013).

Distribuição geográfica
A *Passiflora edulis* ocorre em todo o Brasil, no Paraguai, na Argentina, nas Antilhas (ilhas das Índias Ocidentais), na América Central, na Venezuela e no Equador (Beraldo & Kato, 2010).

Descrição botânica

Características macroscópicas e distinção entre espécies
As três espécies são trepadeiras, subindo por meio de gavinhas axilares. Elas possuem folhas alternadas; as de *P. incarnata* e *P. edulis*, palmadas, normalmente com três lobos com margens serrilhadas, enquanto as de *P. alata* têm um contorno oval ou oval-oblongo e são glabras com ápice acuminado ou agudo e margem inteira. As folhas de *P. incarnata* são mais esparsamente serrilhas e pubescentes na lâmina inferior, feições distintas de *P. edulis*. As flores são grandes, solitárias, com pedúnculos longos, esbranquiçadas, com uma coroa tripla roxa e rosa. As frutas são bagas ovaladas contendo numerosas sementes achatadas ovoides cobertas com um arilo amarelado ou acastanhado (WHO, 2007).
Ilustrações das folhas de *P. edulis* e *P. alata* constam da 5ª Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a).

Passiflora alata: folha oval ou oval-oblongo, consistência membranácea ou subcoriácea, pecíolo provido de quatro glândulas (seis na espécie semelhante *P. quadrangularis*) e caule quadrangular alado.

Passiflora edulis: folha trilobada, de contorno arredondado de margem nitidamente serrilhada, superfície do limbo foliar não facilmente aplainável, glabra, pecíolo provido de duas glândulas, caule cilíndrico e estriado longitudinalmente.

Passiflora incarnata: folha trilobada, de contorno arredondado e de margem esparsamente serrilhada, superfície do limbo foliar aplainável, glabra, pecíolo provido de duas glândulas, face dorsal pubescente; caule cilíndrico, estriado longitudinalmente (Freitas, 1985; Lorenzi & Matos, 2002, 2008).

Características microscópicas

Ilustrações das estruturas microscópicas de *P. edulis* e *P. alata* constam da 5ª Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a).

Passiflora alata: folha com mesófilo heterogêneo e assimétrico, geralmente com uma única fileira de células em paliçada, presença de drusas em todas as regiões parenquimáticas, ausência de pelos; caule de estrutura eustélica, provido de seção transversal quadrangular, presença de grupo de fibras nas regiões de alas caulinares.

Passiflora edulis: folha com mesófilo heterogêneo e assimétrico, provido de paliçada com uma única fileira celular, presença de drusas espalhadas pelas regiões parenquimáticas, presença de pelos tectores cônicos, curtos, localizados especialmente nas regiões das nervuras; caule de seção transversal arredondada e estrutura eustélica, presença de drusas cujo tamanho aumenta da região externa até o interior da estrutura.

Passiflora incarnata: folha com mesófilo heterogêneo e assimétrico, provido de paliçada com uma única fileira celular, presença de drusas, presença de pelos tectores relativamente longos formados por uma a quatro células dispostas em uma série e possuidores de cutícula estriada; caule de seção transversal arredondada do tipo eustélico, presença de drusas nos parênquimas caulinares.

Métodos analíticos gerais

A cromatografia líquida alta pressão (HPLC) e a espectrofotometria de massa (Müller *et al*., 2005; Raffaelli *et al*., 1997; Zucolotto *et al*., 2012) são recomendadas pela maioria dos autores para avaliar conteúdo químico e distinguir extratos de diversas espécies, inclusive para distinguir *P. edulis* var. *edulis* de *P. edulis* var. *flavicarpa* – a última, espécie mais cultivada para a fruta e o suco de maracujá (Zucolotto *et al*., 2012). Um procedimento mais simples envolve cromatografia em camada delgada (TLC) (Gosmann *et al*., 2011). A evidente superioridade de *P. edulis* em comparação com *P. alata* seria indicada pela espectrometria no ultravioleta visível (UV) dos extratos brutos que mostram a primeira ter duas vezes o conteúdo de flavonoides da segunda, que é refletida nas atividades ansiolítica e antioxidante (De-Paris *et al*., 2002; Noriega *et al*., 2012; Petry *et al*., 2001).

Para *P. incarnata*, Grice, Ferreira e Griffiths (2001) descrevem um método baseado em cromatografia líquida de alta pressão acoplada à espectrometria de ultravioleta e de fluorescência, ao mesmo tempo quantificando três alcaloides e dois flavonoides.

Constituintes químicos principais

Aspectos gerais

Apesar de as três espécies terem usos medicinais semelhantes, há diferenças significantes na sua composição química, e no caso de *Passiflora edulis*, diferenças entre a variedade *flavicarpa*, cultivada para consumo do fruto de casca amarela, e a variedade *edulis*, de fruto púrpura. Como não há uma relação definida entre a composição química e a atividade farmacológica, o critério mais seguro na escolha de material botânico para uso medicinal seria a atividade farmacológica. Entre os componentes químicos citados, os flavonoides e seus glicosídeos e as saponinas derivadas de triterpenoides predominam como responsáveis pelas atividades terapêuticas.

Flavonoides

Há vários estudos que comparam *P. edulis* com *P. alata* e *P. edulis* com *P. incarnata*, mas muitos não especificam a variedade de *P. edulis* estudada (Dhawan, Kumar & Sharma, 2001b; Noriega *et al*., 2012; De-Paris *et al*., 2002; Petry *et al*., 2001; Reginatto *et al*., 2006; Rudnicki *et al*., 2007). Os C-glicosídeos, com os padrões de oxigenação 5, 7, 4' e 5, 7, 3', 4' de apigenina e luteolina, predominam nas três espécies. Em *P. incarnata*, predomina isovitexina (6-C-glucosil-apigenina) como o mais abundante, com schaftosídeo (6-C-glucosil-8-C-arabinosil-apigenina) como o segundo em abundância, estes seguidos por vicenina (6,8-C-diglucosil-apigenina), e dois flavonoides com um C-dissacarídeo em posição 6. Os derivados de luteolina eram menos abundantes (Grundmann *et al*., 2008; Raffaelli *et al*., 1997).
Entretanto, o conteúdo relativo desses flavonoides varia de amostra em amostra (Wohlmuth *et al*., 2010). Dhawan, Dhawan e Sharma (2004) descrevem um 6,7-benzoflavona tri-substituída, cuja estrutura e propriedades físicas não foram reveladas, a que atribuíram, em uma série de publicações (Dhawan, Kumar & Sharma, 2002a, 2002b, 2002c; Dhawan, Dhawan & Chhabra, 2003; Dhawan & Sharma, 2003a; Dhawan, 2003), as propriedades farmacológicas mais relevantes de *P. incarnata*. A substância não foi encontrada por outros autores em extratos de *P. incarnata* de várias procedências (Holbik *et al*., 2010); deve estar presente somente na variedade utilizada por Dhawan colaboradores (2005).
Deng e colaboradores (2010) e Li e colaboradores (2011) enfatizam as diferenças entre *P. edulis* var. *flavicarpa* e *P. edulis* var. *edulis* e recomendam o uso da variedade comercial *P. edulis* var. *flavicarpa* na medicina. Nas análises dela, foram identificados nas folhas: isoorientina, isovitexina, vicentina, luteolina 6-C-quinovosídeo, luteolina 6-fucosídeo e lucenina-2, em ordem de abundância. Estes constituintes são

C-glicosilflavonas, nas quais quinovose e fucose são 6-desoxi hexoses. Os três flavonoides mais abundantes de *P. edulis* var *edulis* não correspondem a esses da variedade *flavicarpa*, embora orientina e isovitexina apareçam como componentes menores. Em *P. edulis* (pela descrição, uma variedade cultivada pelo fruto, ou seja, var. *flavicarpa*), Ferreres e colaboradores (2007) relatam 16 flavonoides, quatro C-hexosídeos baseados em apigenina e luteolina, oito C- e *O*-glucosídeos e 4 *O*-glicosídeos, muitos sendo desoxi-hexosídeos. Zucolotto e colaboradores (2012), trabalhando com *P. edulis* var. *flavicarpa*, definem vicenina, o derivado de apigenina com C-glucosil em posições 6 e 8, e iso-orientina, o derivado de luteolina com glucose em posição 6 somente, seguida por isovitexina, como os três flavonoides mais abundantes. Nas análises com *P. edulis* var. *edulis* não identificam o flavonoide principal, mas destacam que o perfil cromatográfico é muito diferente da var. *flavicarpa*. Hu e colaboradores (2018) descrevem que a partir da casca de *Passiflora edulis* encontraram uma nova glicosil flavona (crisinina-8-C-(2”-*O*-β-6-deoxi-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosídeo) e nova neolignana glicosídeo (citrusina).
Zeraik e Yariwake (2010) e Zeraik e colaboradores (2012) quantificaram os flavonoides do *fruto* de *P. edulis* var. *flavicarpa*, tanto a polpa como a casca. A polpa apresentou 16mg/l de isoorientina em 158mg/l de flavonoides totais.
Em *Passiflora alata*, o componente principal é a vitexina 2”-*O*-ramnosídeo [8-C-(2”-*O*-ramnosil) glucosil apigenina], acompanhada pelos correspondentes 8-C-ramnosil-glucosil derivados de luteolina e o seu 3-*O*-metil-derivado escoparina (Doyama *et al*., 2005; Zucolotto *et al*., 2012). Outros autores descrevem em *P. alata* a isovitexina (Müller *et al*., 2005) e C-ramnosídeos, ramnosil-glucosídeos e xilosídeos em posições 6 e 8 de apigenina e luteolina, embora, como já referido, em concentrações bem menores que em *P. edulis* var. *flavicarpa* (Gosmann *et al*., 2011; Noriega *et al*., 2012; Petry *et al*., 2001; Ulubelen *et al*., 1982).

Alcaloides
Grice, Ferreira e Griffiths (2001) descrevem dois alcaloides β-carbolínicos: harmana e harmina, encontrados em extratos metanólicos de *P. incarnata*, procedente da Austrália. As concentrações eram baixas (0,01-0,02 microg/g da planta seca). Trabalhos anteriores identificaram também baixos teores de harmol, harmalol e harmalina (Dhawan, Dhawan & Sharma, 2004; Soulimani *et al*., 1997).
Manimaran e colaboradores (2007) acharam 0,085% de harmalina no extrato etanólico de *P. edulis*.

Triterpenos, esteroides e saponinas deles derivados

Vários triterpenos cicloartanos, como passiflorina, ácidos ciclopassiflóricos e outros do grupo dos lanostanos e saponinas deles derivados com glucose ligado à carboxila ou na posição 31, ou numa hidroxila na cadeia lateral, foram isolados de folhas e caules de *P. edulis* (Andreetti, Bocelli & Sgarabotto, 1977; Bombardelli *et al*., 1975; Yoshikawa *et al*., 2000a, 2000b; Wang *et al*., 2013). A *Passiflora alata,* segundo Reginatto e colaboradores (2001), é significantemente mais rica em saponinas e nela foram identificados quatro glucosídeos de ácido oleanólico e um triterpenoide do grupo pentacíclico. Deng e colaboradores (2010) separaram uma fração aquosa de *P. edulis* var. *flavicarpa* que contém as saponinas, mas poucos flavonoides. Os autores supunham que parte da atividade ansiolítica reside nessa fração solúvel em água. Entretanto, a atividade ansiolítica do extrato aquoso é atribuída a flavonoides por Coleta e colaboradores (2006), cuja solubilidade em água asseguraria a sua presença nesse extrato.

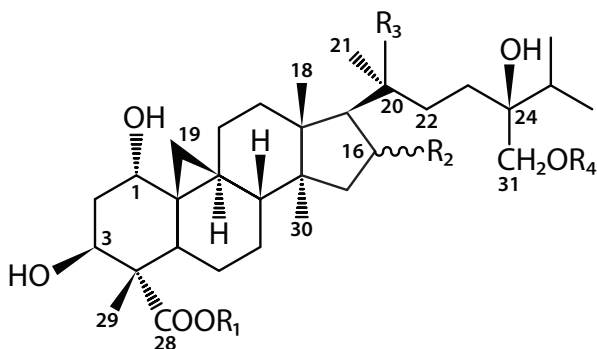
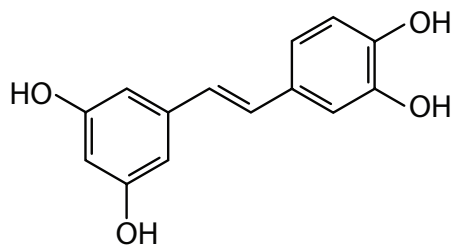
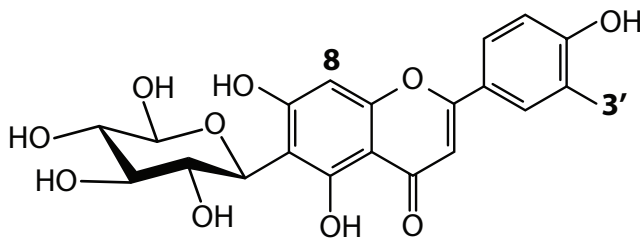
Glicosídeos cianogênicos

Uma larga variedade de glicosídeos cianogênios existe em frutos imaturos, folhas e caules da variedade comercial de *Passiflora edulis* (Seigler *et al*., 2002). Exemplos são: prunasina [2(R)-*β*-D-glucopiranosiloxi)-2-fenilacetonitrila], que ocorre em *P. edulis* (Spencer & Seigler, 1983, 1984; Chassagne & Crouzet, 1998; Jaroszewski *et al*., 2002), e ginocardina, *β*-(D-glucosiloxi)-2-ciclopenteno carbonitrila, que ocorre em *Passiflora incarnata* (Spencer & Seigler, 1984).

Outras substâncias

Dhawan, Dhawan e Sharma (2004), em sua revisão, listam numerosas substâncias encontradas em *P. incarnata* e *P. edulis* que abrangem terpenos, fenilpropanoides, açúcares, lactonas carotenoides, aminoácidos, ésteres alifáticos e vários álcoois, inclusive iononas. Uma piruvato quinase citoplásmica foi isolada das folhas de *P. edulis* (Dhawan, Dhawan & Sharma, 2004).

A presença de duas iononas no *fruto* de *P. edulis* var *edulis* foi descrita por Näf e colaboradores (1977).

Estruturas químicas

Triterpenos isolados de *P. edulis* em que R1 e R4 podem ser H ou Glu e os demais R, H ou OH.

Piceatanol

3' H	isovitexina
3' OH	isoorientina
3' H, 8	glucosil vicentina

Usos medicinais

Usos tradicionais

Das três espécies, *P. incarnata*, *P. alata* e *P. edulis*, usadas popularmente contra ansiedade, a mais utilizada como ansiolítico no quadro mundial é a *Passiflora incarnata.*

Essa prática é amplamente apoiada experimentalmente (European Medicines Agency, 2014).

A utilização popular das espécies nativas ao Brasil, *P. edulis* e *P. alata*, é de especial interesse pela escala de cultivo da primeira e do reconhecimento da eficácia da segunda. A aplicação em ansiedade generalizada e em insônia tem suporte em vários trabalhos notavelmente de De-Paris e colaboradores (2002), Petry e colaboradores (2001) e Reginatto e colaboradores (2006), que compararam *P. alata* com *P. edulis*. O emprego popular de folhas ou extratos das folhas de *P. edulis* seria principalmente da variedade *P. edulis flavicarpa*, por ser esta a variedade cultivada largamente para o seu fruto. A utilização tem apoio em estudos científicos (Li *et al*., 2011).

O uso popular de folhas de *P. incarnata* para o tratamento de ansiedade generalizada (GAD) e de deficiência de atenção com hiperatividade em crianças e adolescentes é apoiado por ensaios clínicos (Akhondzadeh *et al*., 2001a, 2005). O uso popular da mesma espécie para insônia tem apoio no ensaio clínico de Ngan e Conduit (2011).

O emprego popular de *Passiflora alata* foi menos estudado clinicamente, mas formulações comerciais envolvendo associação com *Crataegus oxyacantha* mais *Erythrina mulungu* ou *Salix alba* mostraram eficácia em ansiedade leve e insônia (Fiss *et al*., 2006). Dados clínicos de *Passiflora edulis* não foram encontrados.

Usos escritos em farmacopeias e documentos oficiais

Passiflora alata e *P. edulis* constam da 5ª Farmacopeia Brasileira de 2010 (Anvisa, 2010a, 2010b, 2011). A *Passiflora incarnata* consta das farmacopeias britânica, indiana, norte-americana, suíça, egípcia, francesa e alemã. O uso no tratamento de estresse mental, nervosismo e insônia consta de outras publicações oficiais e internacionalmente reconhecidas, britânica, europeia, alemã e estadunidense (Dhawan, Dhawan & Sharma, 2004; European Medicines Agency, 2014). *Passiflora alata*, *P. edulis* e *P. incarnata* figuram no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia do Brasil e em vários documentos da agência reguladora de medicamentos – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – e do Ministério da Saúde (Anvisa, 2010a, 2011).

Farmacologia

Atividade ansiolítica e sedativa

O uso popular aqui descrito das três espécies, *P. incarnata*, *P. alata* e *P. edulis*, contra ansiedade (European Medicines Agency, 2014; Dhawan, Kumar & Sharma, 2001a, 2001c, 2002c; Dhawan, Dhawan & Sharma, 2004; Grundmann *et al*., 2008; Sampath *et al*., 2011) conduziu a vários estudos científicos.

De-Paris e colaboradores (2002), Petry e colaboradores (2001) e Reginatto e colaboradores (2006) compararam em ensaios farmacológicos *P. alata* com *P. edulis*. Os extratos hidroetanólico ou aquoso liofilizados das folhas de *P. edulis* (variedade não definida, mas provavelmente *P. edulis flavicarpa* – ver de Souza *et al*., 2000), administrados via intraperitoneal em ratos Wistar, mostraram o efeito ansiolítico a uma metade da dose dos de *P. alata*, no ensaio de cruz elevada. O efeito coincide com a concentração quase duas vezes maior de flavonoides em *P. edulis*, mas a relação entre o efeito farmacológico e o teor dos flavonoides não foi confirmada na época. Nessas experiências com administração via i.p., doses de 50 a 150mg/kg de *P. edulis* eram comparáveis com 1mg/kg de diazepam (Petry *et al*., 2001). Barbosa e colaboradores (2008) observaram que, em contraste com diazepam, esses extratos não afetam a memória dos ratos. A substituição por extratos *spray dried* e pela administração via oral necessitou de uma elevação da dose a 400-800mg/kg (Reginatto *et al*., 2006).

Li e colaboradores (2011) compararam as duas variedades de *P. edulis*: *Passiflora edulis* var *edulis* e *P. edulis* var *flavicarpa*, largamente cultivada. Em sequência do trabalho de Deng e colaboradores (2010), descobriram que a 400mg/kg, via oral, em camundongos, o extrato etanólico da parte aérea de *P. edulis flavicarpa*, variedade de fruto amarelo comercializado, era ansiolítico, enquanto *P. edulis* var *edulis* não mostrava tal efeito, sendo esta, em doses *elevadas*, sedativa. Os seis flavonoides principais na variedade flavicarpa – lucenina-2, vicentina-2, isoorientina, isovitexina, luteolina-6-C-quinovosídeo e 6-C-fucosídeo – não foram encontrados na *Passiflora edulis* var *edulis*, que sugere serem esses em conjunto responsáveis pela ação ansiolítica. Coleta e colaboradores (2006) e Deng e colaboradores (2010) já haviam associado a propriedade ansiolítica com flavonoides presentes, e Deng *et al*. ainda apontaram as saponinas solúveis em água como contribuintes para essa atividade. Os resultados de Deng e colaboradores (2010) não foram confirmados por Ayres e colaboradores (2017), por não acharem a diferença entre os extratos aquosos de *Passiflora edulis* var *edulis* e *P. edulis* var *flavicarpa*, cujas frações acetato de etila e butanólica mostraram constituintes químicos similares. Os autores associaram a ação antidepressiva a neurotransmissor monoaminérgico.

Dhawan, Kumar e Sharma (2001b), em estudo comparativo entre *P. incarnata* e *P. edulis*, não acharam atividade ansiolítica apreciável nesta última. Entretanto, é possível especular que a *P. edulis* usada era da variedade sem esses flavonoides. Assim, a sua afirmação de que somente *P. incarnata* é de interesse para a medicina não é válida em vista dos resultados aqui citados, e dá ênfase à necessidade de se verificar o teor dos flavonoides em *P. edulis flavicarpa* e *P. alata* destinados ao uso como fitoterápicos para tratamento de ansiedade. A técnica de cromatografia líquida em alta pressão (HPLC)

descrita por Li e colaboradores (2011) ilustra o método analítico.
Vários outros modelos de ensaio têm sido usados para avaliar os efeitos comportamentais de extratos de *P. incarnata* (Grundmann *et al*., 2008; Soulimani *et al*., 1997) e *P. edulis* (Coleta *et al*., 2006), bem como de outras espécies do gênero (Gosmann *et al*., 2011), mas sem relacionar com certeza o possível papel dos alcaloides tipo harmana, do maltol, das saponinas ou dos outros componentes presentes em menor quantidades nos extratos.
A benzoflavona tri-substituída descrita por Dhawan, Kumar e Sharma (2002a, 2002b, 2002c, 2002d, 2002e, 2002f), Dhawan e Sharma (2002b, 2003a), Dhawan, Dhawan e Chhabra (2003) e Dhawan (2003) como importante na atividade farmacológica não foi encontrada por outros autores (Elsas *et al*., 2010; Holbik *et al*., 2010).
Grundmann e colaboradores (2008) identificaram o envolvimento do sistema GABAérgico e mostraram que em camundongos o efeito ansiolítico é limitado à faixa de dose de 375mg/kg do extrato bruto de *P. incarnata* com 50% etanol-água. O ácido gama-aminobutírico (GABA), um conhecido inibidor de excitabilidade no sistema nervoso central, ocorre nos extratos de *P. incarnata*, e o extrato induz GABA correntes em cortes do hipocampo de ratos (Elsas *et al*., 2010).
Klein e colaboradores (2014) investigaram o efeito sedativo do extrato aquoso do pericarpo e das folhas de *P. edulis* e *P. alata* em camundongos, medindo a atividade locomotora por radiotelemetria. Os extratos testados reduziam a atividade locomotora de modo dose dependente, tendo um efeito sedativo após 24 minutos a baixa dose e chegando a 18 minutos na dose de 1200mg/kg. O extrato aquoso de *P. alata* mostrou-se mais ativo que o de *P. edulis*, e os extratos do pericarpo de ambas as plantas, mais ativos que os das folhas.

Dor neuropática

O extrato metanólico de *P. incarnata* foi avaliado em modelo animal, nas formas de dor crônica (alodinia neuropática) e vulvodinia diabética, induzidas por estreptozotocina em ratos, e também com a atividade antinociceptiva, ansiolítica e sedativa em camundongos, a fim de examinar possíveis mecanismos. O extrato de *P. incarnata* pode ser útil no tratamento da dor neuropática. Aman e colaboradores (2016) sugeriram mecanismos opioidérgico e GABAérgico, embora também enxergassem um potencial envolvimento canabimimético de oleamide que identificaram entre componentes graxos presentes.

Atividades ligadas ao alcoolismo e uso de narcóticos

Estudo clínico, duplo-cego, randomizado, mostrou a superioridade do uso combinado

de *P. incarnata* com clonidina ao uso de clonidina somente no tratamento do efeito de retirada de opiatos (Akhondzadeh *et al.*, 2001b). Estudos extensos em ratos e camundongos descritos por Dhawan, Kumar e Sharma (2002d, 2002e, 2002f), Dhawan, Dhawan e Chhabra (2003), Dhawan e Sharma (2003), Dhawan (2003), Dhawan e Sharma (2003b) e Dhawan, Dhawan e Sharma (2004) abrangeram dependências em álcool, morfina, nicotina, diazepam e Δ^9-tetraidrocanabinol. Os autores destes últimos estudos atribuíram o efeito benéfico à benzoflavona tri-substituída, já citada, a qual a maioria de outros autores não conseguiu detectar. Dhawan (2003) reconhece que outros flavonoides presentes, aos quais atribui potencial inibitório da aromatase, pudessem estar envolvidos.
Outra evidência de o potencial de *Passiflora incarnata* reverter problemas de dependência química vem do trabalho de Schunck e colaboradores (2017), em que ratos tratados com álcool durante 19 dias receberam ou água ou extrato comercial de *P. incarnata* (200mg/kg), durante oito dias. A analgesia induzida pela síndrome de abstinência alcoólica foi avaliada. Os níveis de IL-10 no hipocampo e fatores afetando a *uptake* de ácido gama-aminobutírico (GABA), e sobre os receptores $GABA_A$ e $GABA_B$ mediados por flavonoides, como vitexina, conduziram à conclusão de que o tratamento com *P. incarnata* pode ser uma terapia potencial na síndrome de abstinência alcoólica. O solvente usado para extrair e a parte da planta não são informados, mas a análise identifica os flavonoides: vitexina, orientina e schaftosídeo e seus iso-análogos, e indica a ausência de alcaloides do grupo das harminas.
Ingale e Hivrale (2010), no entanto, ressaltam que esses alcaloides ocorrem de fato na espécie *P. incarnata*, mas em concentrações muito baixas. Eles apontam também que os extratos de *Passiflora* têm uso popular em problemas de dependência química tanto de álcool como de drogas (Carlini *et al.*, 2006). Esses alcaloides ocorrem em outras plantas com essa aplicação, o caso de *Banisteriopsis caapi*, em *ayahuasca* (Pires *et al.*, 2010).

Atividade anticonvulsivante e ansiolítica
O extrato hidroetanólico de *P. incarnata* administrado por via intraperitoneal em camundongos reduz as convulsões e os efeitos epilépticos induzidos por pentilenotetrazol (PTZ) e ainda reduz a depressão pós-ictal associada, em contraste com diazepam (2mg/kg, i.p.), que exacerba esse efeito (Singh, Singh & Goel, 2012). Os efeitos não são associados à presença de crisina, mas parecem envolver o ácido gama-aminobutírico (GABA). Um estudo semelhante de Nassiri-Asl, Shariati-Rad e Zamansoltani (2007), também com administração intraperitoneal, está de acordo com essas observações.
Os espasmos induzidos por cloreto de acetilcolina em cobaias foram inibidos pela

administração oral do extrato metanólico de folhas de *P. incarnata*. Dhawan, Kumar e Sharma (2003) apresentam esse efeito como indicação de atividade antiasmática.
O extrato metanólico administrado via oral, como xarope, em camundongos também suprimiu a tosse induzida por dióxido de enxofre (Dhawan & Sharma, 2002a).
Jawna-Zboińska e colaboradores (2016) mostraram que a administração oral do extrato *P. incarnata* (30, 100 e 300mg/kg) na água consumida pelos ratos, durante sete semanas, reduziu a ansiedade de uma maneira dose-dependente e melhorou a memória dos animais, quando comparado ao grupo controle. O ácido glutâmico do hipocampo e o conteúdo de serotonina cortical foram reduzidos e, em conjunto com outras evidências, confirmaram o envolvimento de *P. incarnata* com receptores $GABA_A$.

Função cognitiva e doenças degenerativas
Em outro estudo envolvendo a administração oral do extrato em roedores, Kim e colaboradores (2019) mostraram que o extrato etanólico de folhas e flores de *Passiflora incarnata*, especialmente o seu principal componente, vitexina, levam à neurogênese hipocampal, mesmo em animais herdados, com distúrbios do sono. O aumento da neurogênese do hipocampo melhorou as funções de memória e aprendizado. A *Passiflora incarnata* assim se apresenta como uma terapia potencial para melhorar as funções de memória e prevenção da doença de Alzheimer por meio de ações no hipocampo.
A fração flavonoídica do extrato butanólico padronizado das flores tem a capacidade de melhorar a memória e a função cognitiva e assim apresentar atividade potencial na doença de Parkinson e Alzheimer (Ingale *et al.*, 2017). Os resultados podem estar associados à ação antioxidante.
Xu e colaboradores (2016) mostraram que os triterpenoides também podem ser úteis em doenças neurodegenerativas. Os triterpenoides cicloartanos de *P. edulis* apresentaram ação de neuroproteção em células PC12, em que neurotoxicidade tinha sido induzida por glutamato.

Ação antioxidante
A propriedade antioxidante de *P. alata* e *P. edulis* (variedade não especificada) foi medida por Rudnicki e colaboradores (2007). Os autores examinaram extrato hidroetanólico das folhas em diferentes concentrações, usando vários modelos, como: duas diferentes fontes de radicais livres, ou oxigênio na presença de sulfato ferroso, monitorando o resultado por fluorescência de luminol, ou atividade da lactato desidrogenase, e da peroxidação de lipídeos etc. Em contraste com as observações de outros autores, o extrato de *P. alata* preparado por Rudnicki e colaboradores (2007) exibia maior ca-

pacidade antioxidativa que o de *P. edulis*. A atribuição desse fato ao maior conteúdo de polifenóis em *P. alata* parece ser contrária à registrada por De-Paris e colaboradores (2002), que acharam duas vezes mais flavonoides em *P. edulis* que em *P. alata*, conforme citado.

Ferreres e colaboradores (2007) relacionaram os flavonoides de *P. edulis* (variedade não identificada, mas provavelmente *flavicarpa*) com a propriedade antioxidante do extrato aquoso das folhas. Em ensaios distintos daqueles dos autores aqui citados, confirmaram a relação entre flavonoides e a atividade protetora contra agentes oxidativos e radicais livres.

Zeraik e colaboradores (2011, 2012) constataram atividade antioxidante da casca e da polpa dos frutos de *P. edulis* var. *flavicarpa* e evidenciaram o papel provável de isoorientina nessa atividade. A *P. alata* também exibiu atividade antioxidante no modelo usado, porém como isoorientina não foi encontrada na polpa do fruto; outros componentes, provavelmente flavonoides, devem contribuir.

Aguillón-Osma e colaboradores (2019) mostraram em ensaios 2,20-azino-bis-(3-etil-benztiazolina-6-ácido sulfônico (ABTS) e 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) que ácido ascórbico, kaempferol, ácido clorogênico, quercetina e xilose são constituintes bioacessíveis via digestão gastrointestinal; também têm correlação com a capacidade antioxidante do extrato do fruto e das folhas de *Passiflora edulis*.

Antitumoral

Mota e colaboradores (2018) examinaram a atividade antitumoral de dois extratos: um extraído com etanol-água 1:1 e outro por extração supercrítica com CO_2 das sementes do fruto de *P. edulis* f. *flavicarpa*, um subproduto da indústria de suco. A citotoxicidade desses extratos foi avaliada em ensaios *in vitro*, em células MCF-7, e a atividade antitumoral em testes *in vivo*, em camundongos inoculados com células de carcinoma de Ehrlich. O extrato supercrítico mostrou um EC_{50} = 264,6microg/ml contra as células MCF-7, bem como uma inibição aumentada do crescimento tumoral em camundongos, promovendo um aumento da vida útil de aproximadamente 42%. O extrato supercrítico exibiu maior atividade antitumoral em comparação com o extrato hidroetanólico.

Ação hipoglicemiante

Gupta e colaboradores (2012) informam que *P. incarnata* é usada em medicina tradicional Ayurveda e Siddhi, no tratamento de diabetes. Em ensaios com camundongos diabéticos (estreptozotocina), o tratamento oral com o extrato metanólico das folhas de *P. incarnata* (100-200mg/kg por 15 dias) reduzia a glicose no sangue e urina; os

autores observaram uma restauração parcial de ilhotas de Langerhans no pâncreas. Nessas observações, havia uma semelhança à atividade de glibenclamida usada como controle positivo. O nível de glicogênio no fígado aumentou, e este, em conjunto com a normalização de outros fatores no sangue, indicou uma restauração da função de insulina.

A alimentação de ratos jovens com a farinha da casca do fruto de *Passiflora edulis*, um subproduto da indústria de suco de maracujá, restaura a sensibilidade à insulina perdida, após a administração durante oito semanas de frutose a 10% na água de beber. Os resultados revelam que a suplementação evita a resistência insulínica e o depósito de gordura no fígado (esteatose) (Goss *et al.*, 2018).

Efeitos semelhantes são vistos com o extrato aquoso das folhas de *Passiflora alata*, que mostrou atividade antioxidante e anti-inflamatória em camundongos diabéticos não obesos, contribuindo para a proteção de células beta das ilhotas pancreáticas. O extrato foi administrado por trinta semanas, apresentando diminuição na incidência de diabetes tipo 1, em comparação com o grupo controle (água) (Colomeu *et al.*, 2014; Figueiredo *et al.*, 2016).

Obesidade

A casca do fruto comercial de *Passiflora edulis*, adicionada ao alimento de camundongos geneticamente obesos, apresentou redução em depósito de gordura visceral e subcutânea, níveis de colesterol, triglicerídeos e dos níveis de malondialdeído (MDA). A capacidade antioxidante foi aumentada. Os resultados mostram a melhora da composição corporal e dos parâmetros metabólicos em camundongos obesos (Panelli *et al.*, 2018).

Insônia

Um extrato hidroalcoólico da parte aérea com fruto de *Passiflora incarnata*, livre de etanol, administrado (500mg/kg) via intraperitoneal em ratos, com controle de eletroencefalograma, facilitou o sono de onda lenta (SWS) e inibiu o movimento ocular rápido (REM). Os autores consideram que a seleção de um componente apropriado do extrato poderia conduzir a um tratamento de insônia (Guerrero *et al.*, 2017). Dos muitos ensaios clínicos relatados em seguida, se deduz que há um real efeito benéfico em pacientes com insônia, porém, para citar Miroddi e colaboradores (2013), esses ensaios clínicos muitas vezes são deficientes, faltando informações adequadas sobre produtos testados, abrangendo um número baixo de pacientes e com resultados frequentemente subjetivos. O fato de que a planta está em uso popular, segundo Canella e colaboradores (2019), na Europa, desde meados do século XIX, não somente para

ansiedade mas também para distúrbios do sono e agitação, reforça a validade dela nesse uso clínico.

Estudos clínicos

Em ansiedade e insônia

Dois ensaios clínicos, duplo-cego, compararam extratos comerciais de *Passiflora incarnata* com drogas industrializadas, um de Mori e colaboradores (1993), *versus* mexazolam contra neuroses, e o outro de Akhondzadeh e colaboradores (2001a), *versus* oxazepam, contra ansiedade generalizada. Nos dois casos, os efeitos terapêuticos do fitoterápico eram semelhantes aos das drogas sintéticas, mas a sonolência ou a redução da capacidade de executar uma tarefa eram menores com a *Passiflora*, *o* que representa uma vantagem.

A redução de ansiedade pré-operatória por *Passiflora incarnata* foi assunto de três ensaios clínicos. O primeiro estudo (Movafegh *et al*., 2008), duplo-cego, contra placebo, do efeito tranquilizante do mesmo extrato comercial usado por Akhondzadeh já citado, em sessenta pacientes pré-operatórios, mostrou um efeito ansiolítico sem efeito sedativo. No segundo estudo, Aslanargun e colaboradores (2012) mostraram, em um estudo duplo-cego, controlado com sessenta pacientes, que a ansiedade de pacientes antes de receber anestesia espinhal (raquianestesia) era suprimida pela administração pré-operatória oral do extrato aquoso de *P. incarnata*, sem alterar os resultados do teste de função psicomotora, nível de sedação ou hemodinâmica. No terceiro estudo (Rokhtabnak *et al*., 2016), em 52 pacientes submetidos a cirurgia, o efeito foi comparado com o de melatonina (*N*-acetil-5-metoxi-triptamina), um hormônio natural regulador de sono. Nesse caso, ambos reduziram a ansiedade pré-operatória, mas a melatonina causou menos comprometimento cognitivo em comparação com *Passiflora incarnata*.

Um estudo clínico multicêntrico comparou duas associações comerciais de *Passiflora* spp.: a primeira, Maracugina ® com *P. alata*, *Crataegus oxyacantha* e *Erythrina mulungu*, e a outra, Passiflorina ®, com *P. incarnata*, *C. oxyacantha* e *Salix alba*, no tratamento de pacientes com insônia ou ansiedade leve (Fiss *et al*., 2006). Os autores avaliaram 15 critérios de eficácia, como tendo *melhora excelente* mais de 70% dos pacientes tratados com ambos os medicamentos em ambas as formas de administração oral, seja de comprimidos, seja de gotas.

Vários estudos clínicos mais antigos foram revistos por Dhawan, Dhawan e Sharma (2004). Um por Schellenberg, Schellenberg e Jahnig (1993) comparou uma fórmula de *P. incarnata* e extrato da raiz de *Valeriana officinalis* com a droga neuroléptica, pro-

pafenina, no tratamento de *distúrbios afetivos e psicossomáticos* em vinte pacientes. Os autores do estudo, baseados em eletroencefalograma e índices psiquiátricos subjetivos, concluíram que a droga fitoterápica era mais eficaz que a sintética.

Em outro estudo, Schulz, Jobert e Hübner (1998) compararam a ação sedativa de sete preparados fitoterápicos comerciais psicoativos, entre eles o de *P. incarnata* (1200mg extrato, em cápsula, dose única). No ensaio com 12 mulheres saudáveis mediante observação do eletroencefalograma (EEG) e da acuidade visual (VAS), acharam o cansaço subjetivo menor que o causado por diazepam (10mg uma vez). Outro estudo clínico, duplo-cego, com a mesma espécie, mas usando sachês de folhas secas (2g) como infusão (250ml), administrada uma hora antes de dormir em 41 pacientes com insônia, foi conduzido por Ngan e Conduit (2011). O tratamento durou duas semanas, estas separadas por uma semana sem tratamento, e houve avaliação subjetiva e objetiva (polisomnografia, eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma). Uma melhoria da qualidade do sono relativo ao placebo foi registrada.

Em geral, Miroddi e colaboradores (2013) consideraram muitos desses ensaios clínicos deficientes pela falta de informações adequadas sobre produtos testados, pelo número baixo de pacientes e pela metodologia.

Em um primeiro estudo com 63 pacientes submetidos a tratamento dentário e com ansiedade moderada, alta e severa, Kaviani e colaboradores (2013) mostraram em ensaio clínico randomizado, cego, que a administração de comprimidos de *P. incarnata* era eficaz na redução da ansiedade. Num segundo estudo, Dantas e colaboradores (2017) realizaram um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, em quarenta voluntários, os quais foram submetidos à extração bilateral de seus terceiros molares inferiores. A administração via oral de *Passiflora incarnata* (260 mg) ou midazolam (15 mg) trinta minutos antes da cirurgia mostrou que *P. incarnata* era equivalente a midazolam em termos de ansiedade e fatores associados, mas não tinha o efeito adverso de midazolam de causar amnésia.

Em estudo clínico qualitativo do extrato etanólico de *Passiflora incarnata* em oito pacientes, Canella e colaboradores (2019) exploraram as experiências deles e os valores, visões e processos interpretativos que formaram suas percepções sobre o uso do extrato. As narrativas dos pacientes dão uma visão subjetiva sobre o uso dessa planta medicinal, que tem tradição secular na Europa.

Em hiperatividade infantil

Em um ensaio pequeno com 34 crianças diagnosticadas com deficiência aguda de atenção com hiperatividade (ADHD), um grupo recebeu extrato da parte aérea de *P. incarnata* (0,04mg/kg/dia); outro grupo recebeu metilfenidato (1mg/kg/dia) durante

oito semanas. Não houve diferença significativa entre os dois tratamentos. Entretanto, redução no apetite, ansiedade e nervosismo foram observados com maior frequência no grupo tratado com metilfenidato (Akhondzadeh *et al*., 2005).

Em desintoxicação de viciados em ópio

Akhondzadeh e colaboradores (2001b) avaliaram o resultado em desintoxicação de 65 pacientes viciados em ópio. Os pacientes receberam extrato de *P. incarnata* e mais tabletes de clonidina (uma substância comumente usada nesses casos) ou tabletes de clonidina mais placebo, por 14 dias, em ensaio duplo-cego. Foram eliminados 15 indivíduos do grupo que recebeu *Passiflora* e vinte voluntários do grupo placebo, restando trinta pacientes (sendo 15 em cada grupo). Embora os dois protocolos tenham sido igualmente eficazes no tratamento dos sintomas físicos ou na síndrome da retirada do ópio, o grupo tratado com *Passiflora* e clonidina apresentou uma superioridade no controle de sintomas mentais da retirada da droga sobre aquele que recebeu apenas clonidina.

Em obesidade e síndrome metabólica

O piceatanol é um tetrahidroxistilbeno, análogo ao resveratrol, o conhecido antioxidante natural. O piceatanol ocorre nas sementes de *Passiflora edulis*. Em um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, 39 homens e mulheres de várias idades, metade obesa e outra metade de peso normal, receberam cápsulas de piceatanol (5mg) ou do placebo ciclodextrina (5mg). Os resultados mostram que a suplementação com piceatanol pode melhorar a saúde metabólica, incluindo sensibilidade à insulina, pressão arterial, função cardíaca em homens com sobrepeso. Não foi observado efeito significante nos demais pacientes (Kitada *et al*., 2017).

Em climatério

Fahami e colaboradores (2010) compararam dois medicamentos fitoterápicos comerciais, derivados das plantas *Hypericum perforatum* e *Passiflora* sp. (chamado *passion flower*), em administração oral a mulheres com sintomas de menopausa (trinta com *Hypericum* e 29 com *Passiflora*). Os índices de menopausa foram seguidos aos intervalos antes e depois do tratamento. A redução significante dos sintomas foi equivalente para as duas plantas, com alguns sintomas como dor de cabeça, ondas de calor, fraqueza e cansaço, tendo maior redução no segundo período de três semanas, após início do tratamento, enquanto outros, como irritação, palpitação e depressão, tinham alívio mais rápido (ver também Kim *et al*., 2017).

Toxicologia e segurança de uso

Nenhuma mortalidade foi observada em camundongos tratados com o extrato metanólico de folhas de *P. incarnata*, via oral, doses até 1.600mg/kg (Gupta *et al*., 2012). Miroddi e colaboradores (2013), em sua revisão, informam que nenhum caso de *overdose* foi registrado em seres humanos e que a FDA considera extratos da planta seguros. Foram registrados casos esporádicos de efeitos adversos, inclusive um caso de natureza cardíaca (Fisher, Purcell & Le Couteur, 2000). Nascimento e colaboradores (2009) examinaram 24 indivíduos sadios que receberam a associação de extratos secos de *P. incarnata* (100mg), *Salix alba* (30mg) e *Crataegus oxyacantha* (100mg), duas vezes ao dia, durante 28 dias. Os efeitos observados se limitaram à sonolência e à epigastralgia.

Devaki e colaboradores (2012) administraram extrato aquoso da parte aérea de *P. edulis* em ratos, via oral, em estudo de toxicidade aguda, doses de 200mg/kg a 2000mg/kg uma vez, e no estudo de toxicidade subaguda por doses repetidas, durante sete dias, a 100-400mg/kg/dia. Nenhuma alteração neurológica ou hematológica que indicasse toxicidade foi observada, e o peso dos órgãos permaneceu inalterado.

Boeira e colaboradores (2010) administraram extrato aquoso das partes aéreas de *P. alata* em ratos e camundongos, via oral. No estudo de toxicologia aguda, nenhuma morte ocorreu até a dose de 4800mg/kg. No estudo de toxicologia crônica, a administração do extrato, via oral, em ratos, durante 14 dias ao nível e 300mg/kg, não resultou em alterações bioquímicas, hematológicas ou histopatológicas. Por outro lado, o ensaio *cometa*, que registra quebras de uma cadeia de DNA, em camundongos exibiu alterações do DNA, em dose única de 50mg/kg ou em 12,5 e 25mg/kg diariamente, por três dias, evidenciando genotoxicidade.

Bastos de Mello, Langeloh e Braga de Mello (2007) mostraram que um fitoterápico contendo *Passiflora alata* (80mg), *Erythrina mulungu* (60mg), *Leptolobium elegans* (20mg) e *Adonis vernalis* (20mg) não causa efeitos tóxicos quando administrado por via oral, em doses repetidas, durante 44 dias, em ratas Wistar – inclusive durante a gestação e a lactação, em ratos e coelhos da Nova Zelândia, em doses dez vezes maiores que a preconizada para fins terapêuticos em seres humanos. Os autores deduziram que essas formulações fitoterápicas podem ser consideradas relativamente inócuas.

Braga e colaboradores (2013) mostraram que o extrato aquoso das folhas *P. alata* (*spray-dried*) contendo 2,5% de flavonoides, tratamento oral, doses de 250mg/kg repetidas (14 dias), em camundongos, diminuiu o comportamento alimentar dos animais e o ganho de peso, reduziu o peso relativo do fígado e causou leve degeneração hidrópica hepática, diminuindo o nível sérico de alanina aminotransferase (ALT). Não se apresentaram efeitos cumulativos centrais. Os autores recomendam cautela no uso do

fitoterápico de *Passiflora alata*, pendente para futuros estudos.
Kim e colaboradores (2017) relatam, em revisão, estudos pré-clínicos e clínicos dos efeitos de *Passiflora incarnata* em ansiedade, insônia, nervosismos e sintomas da menopausa.

Precauções

A possibilidade de induzir contração uterina significa um risco para mulheres grávidas (Brinker, 1996).
Ozturk e colaboradores (2018) afirmam que em estudos experimentais o extrato de *P. incarnata* não apresenta teratogenicidade. No entanto, não existem dados disponíveis sobre possíveis efeitos na gravidez humana. Os autores relatam problemas em casos de mulheres grávidas que tomavam *Passiflora incarnata*, potencialmente ligada aos efeitos adversos. Não foram relatados defeitos de nascimento e anormalidades de crescimento ou de desenvolvimento nos bebês nascidos vivos aos seis meses de idade. A observação é importante, e recomenda-se que mulheres grávidas expostas à *Passiflora incarnata* devam ser monitoradas.

Formas farmacêuticas

A European Medicines Agency (2014) cita a *P. incarnata* e define a droga vegetal como as partes aéreas secas rasuradas ou pulverizadas que podem ser apresentadas em cápsulas de 300mg, sachês de 2g ou em forma de comprimidos duros com 175mg a 425mg revestidos ou não. Lista também comprimidos contendo 175 a 425mg de extrato seco, preparados de extratos líquidos com razão droga/extrato entre 1:8 e 1:1, normalmente feitos com etanol – água entre 25% e 70% etanol. Há registro também de extrato fluido com razão droga/extrato de 1:3,8 a 4,3 feito com etanol, água e glicerol.

Posologia

As doses de *Passiflora incarnata* para ansiedade leve variam conforme a agência reguladora e a natureza da droga (conforme visto aqui). Normalmente são divididas em duas a quatro vezes ao dia, para pacientes acima de 12 anos de idade, totalizando uma dose diária total em volta de 1,250g de extrato seco. O Formulário Nacional especifica uma infusão de 3g das folhas secas de *P. alata* e de *P. edulis* ou 3g. das partes aérea de *P. incarnata* em 150ml de água, a ser ingerida 2-4 vezes ao dia por pacientes acima de 12 anos. Na faixa entre 2 e 12 anos de idade, a dose seria sob orientação médica (Anvisa, 2011).
Nos casos de insônia, é recomendado administrar por volta de 600mg planta seca

(duas cápsulas duras de 300mg) ou 850mg de extrato seco (duas cápsulas de 425mg) meia hora antes de deitar, com um limite de 2,4g droga vegetal por dia (European Medicines Agency, 2014).

Regulamentações

Passiflora incarnata, *P. edulis* e *P. alata* são relacionadas no Formulário Nacional (Anvisa, 2011), e *P. edulis* e *P. alata* na 5ª Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a). As três espécies também constam de outros documentos oficiais, como a resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010 (Anvisa, 2010b).

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Farmacopeia Brasileira*. v. 2. Brasília: Anvisa, 2010a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC n. 10, de 9 mar. 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2010b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira*. Brasília: Anvisa, 2011.

AGUILLÓN-OSMA, J. *et al*. Impact of *in vitro* gastrointestinal digestion on the bioaccessibility and antioxidant capacity of bioactive compounds from Passion fruit (*Passiflora edulis*) leaves and juice extracts. *Journal Food Biochemistry*, 43(7): e12879, 2019.

AKHONDZADEH, S.; MOHAMMADI, M. R. & MOMENI, F. *Passiflora incarnata* in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Therapy*, 2: 609-614, 2005.

AKHONDZADEH, S. *et al.* Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26: 363-367, 2001a.

AKHONDZADEH, S. *et al.* Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *Journal Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26: 69-73, 2001b.

ALONSO, J. R. *Tratado de Fitomedicina: bases clínicas y farmacológicas*. Buenos Aires: Isis, 1998.

AMAN, U. *et al*. *Passiflora incarnata* attenuation of neuropathic allodynia and vulvodynia apropos GABA-ergic and opioidergic antinociceptive and behavioural mechanisms. BMC *Complementary Alternative Medicine*, 16: 77, 2016.

ANDREETTI, G. D.; BOCELLI, G. & SGARABOTTO, P. Crystal and molecular structure of a new cyclopropane triterpene: passifloric acid methyl ester [methyl (22*R*,24*S*)-22,31-epoxy-1α,3β,24,31-tetrahydroxy-24-methyl-9,19-cyclo-9β-ianostan-28-oate]. *Journal Chemistry Society, Perkin Transactions II*: 605-608, 1977.

ASLANARGUN, P. *et al*. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *Journal Anesthesiology*, 26: 39-44, 2012.

AYRES, A. S. F. S. J. *et al.* Monoaminergic neurotransmission is mediating the antidepressant-like effects of *Passiflora edulis* Sims fo. edulis. *Neuroscience Letters*, 660: 79-85, 2017.

BARBOSA, P. R. *et al*. The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. *Journal Medicinal Food*, 11: 282-288, 2008.

BASTOS DE MELLO, F.; LANGELOH, A. & BRAGA DE MELLO, J. R. Toxicidade pré-clínica de fitoterápico contendo *Passiflora alata*, *Erythrina mulungu*, *Leptolobium elegans* e *Adonis vernalis*. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26: 191-200, 2007.

BERALDO, J. & KATO, E. T. M. Morfoanatomia de folhas e caules de *Passiflora edulis* Sims, Passifloraceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20: 233-239, 2010.

BOEIRA, J. M. *et al*. Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 128: 526-532, 2010.

BOMBARDELLI, E. *et al*. Passiflorine, a new glycoside from *Passiflora edulis*. *Phytochemistry*, 14: 2.661-2.665, 1975.

BRAGA, A. *et al.* Repeated administration of an aqueous spray-dried extract of the leaves of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae) inhibits body weight gain without altering mice behavior. *Journal Ethnopharmacology*, 145(1): 59-66, 2013.

BRINKER, F. *The Toxicology of Botanical Medicines*. 2. ed. Sandy: Eclectic Medical Publications, 1996.

CANELLA, C. *et al*. Patients' experiences attributed to the use of *Passiflora incarnata*: a qualitative, phenomenological study. *Journal Ethnopharmacology*, 231: 295-301, 2019.

CARLINI, E. *et al.* Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 16(suppl.): 690-695, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000500016>. Acesso em: jul. 2022.

CHASSAGNE, D. & CROUZET, J. A cyanogenic glycoside from *Passiflora edulis* fruits, *Phytochemistry*, 49: 757-759, 1998.

COLETA, M. *et al.* Neuropharmacological evaluation of the putative anxiolytic effects of *Passiflora edulis* Sims, its sub-fractions and flavonoid constituents. *Phytotherapy Research*, 20: 1.067-1.073, 2006.

COLOMEU, T. C. *et al.* Antioxidant and anti-diabetic potential of *Passiflora alata* Curtis aqueous leaves extract in type 1 diabetes mellitus (NOD-mice). *International Immunopharmacology*, 18(1): 106-115, 2014.

DANTAS, L. P. *et al*. Effects of *Passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 22(1): e95-e101, 2017.

DENG, J. *et al*. Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 128: 148-153, 2010.

DE-PARIS, F. *et al.* Pharmacochemical study of aqueous extracts of *Passiflora alata* Dryander and *Passiflora edulis* Sims. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 21: 5-8, 2002.

DEVAKI, K. *et al*. Effect of aqueous extract of *Passiflora edulis* on biochemical and hematological parameters of Wistar albino rats. *Toxicology International*, 19: 63-67, 2012.

DHAWAN, K. Drug substance reversal effects of a novel trisubstituted benzoflavone moiety (BZF) isolated from *Passiflora incarnata* Linn.: a brief perspective. *Addiction Biology*, 8: 379-386, 2003.

DHAWAN, K. & SHARMA, A. Antitussive activity of the methanol extract of leaves of *P. incarnata*. *Fitoterapia*, 73: 399-401, 2002a.

DHAWAN, K. & SHARMA, A. Prevention of chronic alcohol and nicotine-induced azospermia, sterility and decreased libido, by a novel tri-substituted benzoflavone moiety from *P. incarnata* Linneaus in healthy male rats. *Life Sciences*, 71: 3.059-3.069, 2002b.

DHAWAN, K. & SHARMA, A. Attenuation of chronic 9-THC-induced decline in sexuality in male rats by a novel benzoflavone moiety of *P. incarnata* Linn. *British Journal Pharmacology*, 138: 117-120, 2003a.

DHAWAN, K. & SHARMA, A. Restoration of chronic 9-THC-induced decline in sexuality in male rats by a novel benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linn. *British Journal Pharmacology*, 138: 117-120, 2003b.

DHAWAN, K.; DHAWAN, S. & CHHABRA, S. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by the benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus: a non-habit forming anxiolytic. *Journal Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6: 215-222, 2003.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Anti-anxiety studies on extracts of *P. incarnata* Linneaus. *Journal of Ethnopharmacology*, 78: 165-170, 2001a.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Comparative biological activity study on *P. incarnata* and *P. edulis*. *Fitoterapia*, 72: 698-702, 2001b.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *P. incarnata*. *Fitoterapia*, 72: 922-926, 2001c.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Aphrodisiac activity of methanol extract of leaves of *P. incarnata* in mice. *Phytotherapy Research*, 17: 401-403, 2002a.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Beneficial effects of chrysin and benzoflavone on virility in 2-year-old male rats. *Journal Medicinal Food*, 5: 43-47, 2002b.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Comparative anxiolytic activity profile of various preparations of *P. incarnata* Linneaus: a comment on medicinal plants standardization. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 8: 283-291, 2002c.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Nicotine reversal effects of the benzoflavone moiety from *P. incarnata* Linneaus in mice. *Addiction Biology*, 7: 435-442, 2002d.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Reversal of cannabinoids (THC) by the benzoflavone moiety from methanol extract of *P. incarnata* Linneaus in mice: a possible therapy for marihuana addiction. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54: 875-881, 2002e.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Suppression of alcohol cessation-oriented hyper-anxiety by the benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 239-244, 2002f.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Anti-asthmatic activity evaluation of methanol extract of leaves of *P. incarnata*. *Phytotherapy Research*, 17: 821-822, 2003.

DHAWAN, K.; DHAWAN, S. & SHARMA, A. *Passiflora*: a review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 94: 1-23, 2004.

DOYAMA, J. T. *et al*. Chemical investigation and effects of the tea of *Passiflora alata* on biochemical parameters in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 96: 371-374, 2005.

ELSAS, S.M. *et al*. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons *in vitro*, and show anxiogenic and anticonvulsant effects *in vivo*, varying with extraction method. *Phytomedicine*, 17: 940-949, 2010.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Assessment Report on *Passiflora incarnata* L. herba, 2014. EMA/HMPC/669738/2013. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en>. Acesso em: 25 jul. 2014.

FAHAMI, F. *et al*. A comparative study on the effects of Hypericum Perforatum and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. *Iranian Journal Nursing Midwifery Research*, 15(4): 202-207, 2010.

FERRERES, F. *et al*. New C-deoxyhexosyl flavones and antioxidant properties of *Passiflora edulis* leaf extract. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 10: 187-93, 2007.

FIGUEIREDO, D. *et al.* Aqueous leaf extract of *Passiflora alata* Curtis promotes antioxidant and anti-inflammatory effects and consequently preservation of NOD (non-obese diabetic) mice beta cells *International Immunopharmacology*, 35: 127-136, 2016.

FISHER, A. A.; PURCELL, P. & LE COUTEUR, D. G. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *Clinical Toxicology*, 38: 63-66, 2000.

FISS, E. *et al*. Avaliação clínica da eficácia e tolerabilidade do uso da associação de *Passiflora alata*, *Crataegus oxyacantha L.* e *Erythrina mulungu* comparado à associação de *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha* L. e *Salix alba* L. em portadores de insônia e ansiedade leves. *Revista Brasileira de Medicina*, 63: 489-496, 2006.

FREITAS, P. C. D. *Estudo Farmacognóstico Comparativo de Espécies Brasileiras do Gênero Passiflora L.*, 1985. Dissertação Mestrado, São Paulo: Universidade de São Paulo.

GOSMANN, G. *et al*. Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae). *Revista Brasileira de Biociência*, 9: 88-99, 2011.

GOSS, M. J. *et al*. Peel flour of *Passiflora edulis* var. *flavicarpa* supplementation prevents the insulin resistance and hepatic steatosis induced by low-fructose-diet in young rats. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 102: 848-854, 2018.

GRICE, I. D.; FERREIRA, L. A. & GRIFFITHS, L. R. Identification and simultaneous analysis of harmane, harmine, harmol, isovitexin, and vitexin in *Passiflora incarnata* extracts with a novel HPLC method. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technology*, 24: 2.513-2.523, 2001.

GRUNDMANN, O. *et al*. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Medica*, 74: 1.769-1.773, 2008.

GUERRERO, F. A. *et al.* Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Science*, 10(3): 96-100, 2017.

GUPTA, R. K. *et al*. Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 139: 801-806, 2012.

HOLBIK, M. *et al*. Apparently no sedative benzoflavone moiety in passiflorae herba. *Planta Medica*, 76: 662-664, 2010.

HU, Y. *et al*. A new C-glycosyl flavone and a new neolignan glycoside from *Passiflora edulis* Sims peel. *Natural Products Research*, 32(19): 2.312-2.318, 2018.

INGALE, A. & HIVRALE, A. Pharmacological studies of *Passiflora* sp. and their bioactive compounds. *African Journal Plant Science*, 4: 417-426, 2010.

INGALE, S. P. *et al.* Protective effect of standardized extract of *Passiflora incarnata* flower in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Ancient Science Life*, 36(4): 200-206, 2017.

JAROSZEWSKI, J. W. *et al.* Cyanohydrin glycosides of *Passiflora***:** distribution pattern, a saturated cyclopentane derivative from *P. guatemalensis*, and formation of pseudocyanogenic α-hydroxyamides as isolation artefacts. *Phytochemistry*, 59: 501-511, 2002.

JAWNA-ZBOIŃSKA, K. *et al*. *Passiflora incarnata* L. improves spatial memory, reduces stress, and affects neurotransmission in rats. *Phytotherapy Research*, 30(5): 781-789, 2016.

KAVIANI, N. *et al*. The efficacy of *Passiflora incarnata* Linnaeus in reducing dental anxiety in patients undergoing periodontal treatment. *Journal Dentistry (Shiraz)*, 14(2): 68-72, 2013.

KIM, G. H. *et al*. Improvement in neurogenesis and memory function by administration of *Passiflora incarnata* L. extract applied to sleep disorder in rodent models. *Journal Chemical Neuroanatomy*, 98: 27-40, 2019.

KIM, M. *et al*. Role Identification of *Passiflora incarnata* Linnaeus: A Mini Review. *Journal Menopausal Medicine*, 23(3): 156-159, 2017.

KITADA, M. *et al*. The effect of piceatannol from passion fruit (*Passiflora edulis*) seeds on metabolic health in humans. *Nutrients*, 9(10): E1.142, 2017.

KLEIN, N. *et al.* Assessment of sedative effects of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* and *Passiflora alata* extracts in mice, measured by telemetry. *Phytotherapy Research*, 28(5): 706-713, 2014.

LI, H. *et al*. Comparative studies on anxiolytic activities and flavonoid compositions of *Passiflora edulis 'edulis'* and *Passiflora edulis 'flavicarpa'*. *Journal of Ethnopharmacology*, 133: 1.085-1.090, 2011.

LORENZI, H. & MATOS, F.J.A. *Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 1. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LORENZI, H. & MATOS, F.J.A. *Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

MANIMARAN, S. *et al*. Estimation of harmaline content in *Passiflora edulis* by HPTLC technique. *Indian Journal Pharmaceutical Education, Research*, 41: 159-160, 2007.

MEJÍA, C. K. & RENGIFO, S. E. *Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana*. Lima: AECI-IIAP, 1995.

MIRODDI, M. *et al. Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of Ethnopharmacology*, 150: 791-804, 2013.

MORI, A. *et al*. Clinical evaluation of Passiflamin (*Passiflora* Extract) on neurosis: multi-center, double--blind study in comparison with Mexazolam. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*, 21: 383-440, 1993.

MOTA, N. S. R. S. *et al. In vivo* antitumor activity of by-products of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Deg. Rich in medium and long chain fatty acids evaluated through oxidative stress markers, cell cycle arrest and apoptosis induction. *Food Chemical Toxicology*, 118: 557-565, 2018.

MOVAFEGH, A. *et al*. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesia*, *Analgesia*, 106: 1.728-1.732, 2008.

MÜLLER, S. D. *et al*. LC and UV determination of flavonoids from *Passiflora alata* medicinal extracts and leaves. *Journal Pharmaceutical Biomedical Analy*sis, 37: 399-403, 2005.

NÄF, F. *et al*. Structure and synthesis of two novel ionones identified in the purple passionfruit. *Tetrahedron Letters*, 16: 1.413-1.416, 1977.

NASCIMENTO, D. F. *et al.* Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico contendo *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. em voluntários saudáveis. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19: 261-268, 2009.

NASSIRI-ASL, M.; SHARIATI-RAD, S. & ZAMANSOLTANI, F. Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 7: 26, 2007.

NGAN, A. & CONDUIT, R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytotherapy Research*, 25: 1.153-1.159, 2011.

NORIEGA, P. *et al.* Applying design of experiments (DOE) to flavonoid extraction from *Passiflora alata* and *P. edulis*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22: 1.119-1.129, 2012.

OZTURK, Z. *et al*. Pregnancy outcomes in psychiatric patients treated with *Passiflora incarnata*. *Complementary Therapies Medicine*, 36: 30-32, 2018.

PANELLI, M. F. *et al*. Bark of *Passiflora edulis* treatment stimulates antioxidant capacity, and reduces dyslipidemia and body fat in db/db mice. *Antioxidants (Basel)*, 7(9): E120, 2018.

PETRY, R. D. *et al*. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytotherapy Research*, 15: 162-164, 2001.

PIRES, A. P. S. *et al*. Ayahuasca: uma revisão dos aspectos farmacológicos e toxiclógicos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 31(1): 15-23, 2010.

PLANTAMED. Site. Disponível em: <www.plantamed.com.br>. Acesso em: out. 2019.

RAFFAELLI, A. *et al*. Mass spectrometric characterization of flavonoids in extracts from *Passiflora incarnata. Journal Chromatography A*, 777: 223-231, 1997.

REGINATTO, F. H. *et al*. Steroidal and triterpenoidal glucosides from *P. alata*. *Journal Brazilian Chemical Society*, 12: 32-36, 2001.

REGINATTO, F. H. *et al*. Evaluation of anxiolitic activity of spray dried powders of two south Brazilian *Passiflora species. Phytotherapy Research*, 20: 348-351, 2006.

ROKHTABNAK, F. *et al*. Comparing the effect of preoperative administration of melatonin and *Passiflora incarnata* on postoperative cognitive disorders in adult patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology Pain Medicine*, 7(1): e41238, 2016.

RUDNICKI, M. *et al*. Antioxidant and antiglycation properties of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* extracts. *Food Chemistry*, 100: 719-724, 2007.

SAMPATH, C. *et al*. Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* l. in the elevated plus maze in mice. *Phytotherapy Research*, 25: 789-795, 2011.

SCHELLENBERG, V.; SCHELLENBERG, R. & JAHNIG, L. Quantitative EEG monitoring in phyto and psycho-pharmacological treatment of psychosomatic and affective disorders. *Schizophrenia Research*, 9: 249-250, 1993.

SCHULZ, H.; JOBERT, M. & HÜBNER, W. D. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine*, 5: 449-458, 1998.

SCHUNCK, R. V. A. *et al*. Standardized *Passiflora incarnata* L. Extract reverts the analgesia induced by alcohol withdrawal in rats. *Phytotherapy Research*, 31(8): 1.199-1.208, 2017.

SEIGLER, D. S. *et al*. Cyanogenic allosides and glycosides from *Passiflora edulis* and *Carica papaya*. *Phytochemistry*, 60: 873-882, 2002.

SINGH, B.; SINGH, D. & GOEL, R. K. Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(1): 273-9, 2012.

SOULIMANI, R. *et al*. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *Journal of Ethnopharmacology*, 57: 11-20, 1997.

SOUZA, K. C. B. *et al*. The adjuvants Aerosil 200 and Gelita-Sol-P influence on the technological characteristics of spray-dried powders from *Passiflora edulis* var. *flavicarpa. Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26: 331-336, 2000.

SPENCER, K. C. & SEIGLER, D. S. Cyanogenesis of *Passiflora edulis. Journal Agricultural Food Chemistry*, 31: 794-796, 1983.

SPENCER, K. C. & SEIGLER, D. S. Gynocardin from *Passiflora. Planta Medica*, 50: 356-357, 1984.

ULUBELEN, A. *et al*. C-Glycosylflavonoids from *Passiflora pittieri*, *P. alata*, *P. ambigua and Adenia mannii*. *Journal Natural Products*, 45: 783-783, 1982.

WANG, C. *et al*. Cycloartane triterpenoid saponins from water soluble of *Passiflora edulis* Sims and their antidepressant-like effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 148: 812-817, 2013.

WOHLMUTH, H. *et al.* Farmacognosia e quimiotipos de maracujá (*Passiflora incarnata* L.). *Boletim Biológica e Farmacêutica*, 33: 1.015-1.018, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Monographs of Medicinal Plants.* v. 3. Geneva: World Health Organization, 2007.

XU, F. Q. *et al*. Protective effects of cycloartane triterpenoides from *Passiflora edulis* Sims against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cell. *Fitoterapia*, 115: 122-127, 2016.

YOSHIKAWA, K. *et al*. Four cycloartane triterpenoids and six related saponins from *Passiflora edulis*. *Journal Natural Products*, 63(9): 1.229-1.234, 2000a.

YOSHIKAWA, K. *et al*. New cycloartane triterpenoids from *Passiflora edulis*. *Journal Natural Products*, 63: 1377-1380, 2000b.

ZERAIK, M. L. & YARIWAKE, J. H. Quantification of isoorientin and total flavonoids in *Passiflora edulis* fruit pulp by HPLC-UV/DAD. *Microchemical Journal*, 96: 86-91, 2010.

ZERAIK, M. L. *et al.* Evaluation of the antioxidant activity of passion fruit (*Passiflora edulis* and *Passiflora alata*) extracts on stimulated neutrophils and myeloperoxidase activity assays. *Food Chemistry*, 128: 259-265, 2011.

ZERAIK, M. L. *et al.* Analysis of passion fruit rinds (*Passiflora edulis*): isoorientin quantification by HPTLC and evaluation of antioxidant (radical scavenging) capacity. *Quimica Nova*, 35: 541-545, 2012.

ZUCOLOTTO, S. M. *et al.* Analysis of C-glycosyl flavonoids from South American *Passiflora* species by HPLC-DAD and HPLC-MS. *Phytochemical Analysis*, 23: 232-239, 2012.

ZUCOLOTTO, S. M. *et al*. Vitexin derivatives as chemical markers in the differentiation of the closely related species *Passiflora alata* Curtis and *Passiflora quadrangularis* Linn. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 36(12): 1.697-1.707, 2013.

Piper umbellatum L. (Sin. *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq.) *Piper peltatum* L. (Sin. *Pothomorphe peltata* (L.) Miq.) - Pariparoba, caapeba

Piperaceae

Piper umbellatum L.

Piper peltatum L.

Palavras-chave: *Piper peltatum*; *Piper umbellatum*; *Pothomorphe umbellata*; *Pothomorphe peltata*; problemas hepáticos e gastrointestinais; anti-inflamatório; emoliente; protetor solar.
Keywords: *Piper peltatum*; *Piper umbellatum*; *Pothomorphe umbellata*; *Pothomorphe peltata*; liver problems; antiinflammatory; gastrointestinal problems; skin-care; sunscreen agent.

Partes utilizadas

Raízes, folhas e caules das duas espécies são usadas para fins diversos. As raízes são mais ricas em 4-nerolidilcatecol, e essa substância é o constituinte ativo mais importante, por exemplo, para afecções hepáticas e afins; é recomendável o uso de uma infusão das raízes (Lorenzi & Matos, 2008). Essa é a única parte da *P. umbellatum* reconhecida na 1ª Farmacopeia do Brasil (Silva, 1929). As folhas e às vezes os caules são usados como tintura, infusão ou xarope para problemas respiratórios (Berg, 2010; Pereira *et al*., 2014). As folhas também são usadas como cataplasma sobre furúnculos e para aliviar dores (Lorenzi & Matos, 2002, 2008; Mors *et al*., 2000; Panizza, 1998). Outros empregos são descritos a seguir.

Sinonímia

Piper umbellatum: *Potomorphe umbellata* (L.) Miq, *Heckeria umbellata* (L.) Kunth., *Peperomia umbellata* (L.) Kunth., entre outros (Lorenzi & Matos, 2008; Pereira *et al*., 2014).
Piper peltatum, *Pothomorphe peltata* (L.) Miq., *Heckeria peltata* Kunth, entre outros (Berg, 2010).

Nomes comuns

Pariparoba, caapeba, capeua e capeba, com pequenas variações, são nomes comuns das duas espécies *P. umbellatum* e *P. peltatum*. Os mesmos nomes são também aplicados a *P. regnellii*, *P. macrophyllum* e várias outras espécies (Lorenzi & Matos, 2002, 2008). O nome malvaísco é usado para *P. umbellatum* e *P. peltatum*, e lençol-de-santa-bárbara consta para *P. umbellatum* (Berg, 2010). A aplicação dos mesmos nomes às várias espécies pode refletir um comum uso medicinal, mas apenas indicar a dificuldade em distinguir essas espécies (Pessini *et al*., 2003).

História da utilização tradicional

Piper umbellatum, conhecido originalmente com o nome genérico *Pothomorphe*, é um dos componentes da panaceia brasileira, sendo descrito pela primeira vez no

Brasil em manuscrito de um desconhecido padre português, em 1766 (Pereira *et al*., 1996; Sponchiado Jr. *et al*., 2007). O *Diccionario de Medicina Popular*, de Chernoviz, publicado em meados do século XIX, cita a planta com seus usos em forma da infusão da raiz, administrada internamente, como estomáquico e nas "obstruções abdominais que sobrevêm depois das febres intermitentes"; e as folhas "nos reumatismos", aplicadas frescas sobre "logares doloridos e para curar as ulceras inveteradas". A publicação comenta os usos semelhantes de *P. peltatum* (Chernoviz, 1996). O dr. Alfredo da Matta, que clinicou em Manaus por volta de 1900, publicou a *Flora Medica Brasiliense* em 1912, na qual, sob o nome de capeua, informa que a infusão ou a decocção das raízes de *P. umbellatum* são boas "nos casos de icterícia e febre hemoglobinúrica". Cita também seu uso "desobstruente". As folhas são "emolientes" (Da Matta, 2003).
Peckolt & Peckolt (1888), citados por Bardelli e colaboradores (2008), esclarecem que o uso interno de preparações das folhas e hastes, e não somente das raízes, é tradicional.

Distribuição geográfica

As duas espécies são reportadas no Brasil e na América Central; ocorre distribuição em outras regiões tropicais e subtropicais do mundo (Pessini *et al*., 2005; PROTA4U database). No Brasil, ambas ocorrem praticamente em todo o país, embora haja uma preponderância de *P. peltatum* na Amazônia e da *P. umbellatum* na Mata Atlântica (Hocking, 1997; Lorenzi & Matos, 2008).

Descrição botânica

Características macroscópicas

Ambas as espécies são subarbustos herbáceos eretos, de 1 a 3m de altura, perenes, muito ramificados, com hastes, que se tornam lenhosas na base, articuladas e providas de nodos bem visíveis. As folhas têm até 40cm de largura, cordatas, com pecíolos de 18 a 24cm. As flores são pequenas e discretas, de cor creme esverdeada, reunidas em inflorescências axilares espigadas de 4 a 8cm de comprimento (Lorenzi & Matos, 2008; Madrid & Friedman, 2009; PROTA4U database). *P. umbellatum* se distingue de *P. peltatum* por ter a inserção do pecíolo na forma cordata, ao passo que a da *P. peltatum* é peltata, ou seja, inserida na lâmina em forma de escudo.

Características microscópicas

Os estudos anatômico e histoquímico das estruturas secretoras, assim como a ontogenia de idioblastos da folha de *Piper umbellatum*, foram realizados por Marinho (2008).

A folha de *P. umbellatum* apresenta epiderme e cutícula delgadas, é hipoestomática, dorsiventral e tem tecido de sustentação restrito às calotas de colênquima. Os idioblastos têm secreção mista, apresentam compostos hidrofóbicos (oleoresina) e hidrofílicos (fenólicos e alcaloides). Nos tricomas secretores, a secreção é composta predominantemente de flavonoides. Nos feixes vasculares das nervuras e do pecíolo, são observados elementos de protoxilema colapsados, que acumulam mucilagem. Um grande canal mucilaginoso é observado na medula do pecíolo. Os idioblastos presentes na região das nervuras de maior calibre desenvolvem-se precocemente, tanto a partir do meristema fundamental como da protoderme. Na região intervenal, os idioblastos originam-se apenas a partir de iniciais da protoderme. Em ambas as regiões, as iniciais dos idioblastos se distinguem das demais células do tecido pelo seu tamanho avantajado, citoplasma vacuolado e presença de núcleo e nucléolo mais conspícuos. A secreção do idioblasto é mantida na folha desde sua origem até sua senescência, o que sugere para essa estrutura um papel de defesa química ao longo de toda a vida foliar. A falta de resistência mecânica nessa espécie é compensada pelas defesas químicas, representadas pelas estruturas secretoras e seus metabólitos secretados (Madrid & Friedman, 2009; Marinho, 2008). As distinções de *Piper peltatum* são finas. Marinho (2008), baseando-se na tese de Moraes (1999), cita a presença de estômatos na face abaxial do limbo de *P. umbellatum*, enquanto *P. peltatum* é anfiestomática.

Cultivo e propagação

Piper umbellatum cresce bem em solo úmido, rico em matéria orgânica (Riedel, 1941), e em uma experiência conduzida em Botucatu (SP) (temperatura média variando de 10º a 20º C com as estações) foi demonstrado que as plantas preferem um grau de sombra de 30% (Marchese *et al.*, 2008). As plantas alcançam mais de um metro de altura, resultando em 52g de folhas secas por planta (Mattana *et al.*, 2006). A micropropagação de *Piper umbellatum* foi descrita por Pereira e colaboradores (2000). A semelhança entre *P. umbellatum* e *P. peltatum* sugere que a mesma metodologia e as mesmas condições se aplicariam a *P. peltatum*, mas com faixas de temperatura e umidade mais altas, correspondendo à preferência dessa espécie para a Amazônia.

Identificação: métodos gerais

As características macro e microscópicas aqui descritas são distintas. A inserção do pecíolo em forma peltada na *Piper peltatum* distingue esta espécie de *P. umbellatum*, cuja folha é cordada e com flores que se agrupam como umbelas (Bardelli *et al.*, 2008). A presença de 4-nerolidilcatecol nas duas espécies as caracteriza entre outras espécies de *Piper*, e pode ser identificada por cromatografia em camada fina ou por cromato-

grafia líquida alta eficiência (CLAE, HPLC), aplicável ao material pulverizado ou aos extratos (Ropke *et al.*, 2003b).

Pureza: critérios
Devem ser utilizados os critérios para pureza microbiológica e da presença de contaminantes definidos no documento *Guidelines* da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000) e na legislação da Agência Nacional de Vigilância Santária (Anvisa) (2000).

Análise química
Um método rápido e preciso de dosagem de 4-nerolidilcatecol, de raízes de *P. umbellatum*, em plasma de ratos para fins de determinação de farmacocinética foi desenvolvido por Rezende e Barros (2004). Os autores ressaltam que o método é aplicável aos extratos da planta. A análise do 4-nerolidilcatecol (4-NC) em preparações de pele havia sido efetuada anteriormente por Ropke e colaboradores (2003b). Gustafson e colaboradores (1992) já haviam isolado 4-NC das raízes de *P. peltatum*, e um método de identificação em cromatografia de camada delgada, revelada por cloreto férrico (mancha azul) e vanilina-ácido sulfúrico (mancha púrpura), foi descrito por Pinto e colaboradores (2006).

Constituintes químicos principais

Sesquiterpenos
***Piper umbellatum*, folhas e ramos finos:** β-cariofileno (14,8%), germacreno D (27,4%), biciclo germacreno (11,5%) e delta cadineno (13,3%) (Luz *et al.*, 1999).

***Piper peltatum*: folhas, às vezes ramos finos:** β-cariofileno (19,90 a 68%); germacreno D (5,8 a 30,2%), α-humuleno (2,1-6,5%), biciclogermacreno (3,3 a 10,8%), óxido de cariofileno (3,3 a 8,3%), E-nerolidol (2,9-19,98%) *trans*-guaieno (4,08 e 9,68%), espatulenol (10,73 e 5,85%) (Bezerra, 2014; Luz *et al.*, 1999; Moraes *et al.*, 2004; Vieira *et al.*, 2007). Vieira e colaboradores (2007), que transplantaram sementes de *P. peltatum* de Belém (PA) para Campinas (SP), ressaltam que a composição química varia em condições diferentes daquelas de seu *habitat* natural, uma vez que os metabólitos secundários podem ser alterados qualitativamente e/ou quantitativamente em razão de diferentes condições climáticas.
Pino e colaboradores (2004), trabalhando com folhas de *P. peltatum* de Cuba, provavelmente uma variedade química distinta, acharam óxido de cariofileno

(22,9%), espatulenol (9,0%), *trans*-calameneno (5,4%) e α-copaeno (5,2%) como constituintes principais.

Fenóis

Piper umbellatum**, raízes:** 4-nerolidilcatecol (4-NC), *rel*-(6*S*,9*S*)-roseosídeo e um benzodihidropirano (Baldoqui *et al.*, 2009; Nuñez *et al.*, 2005; Kijjoa, 1980).

Piper peltatum**, raízes:** 4-nerolidilcatecol, peltatols A, B e C [estes derivados de 4-NC por ligação C-C (bifenila) ou C-O-C (difenil éter)] (Bezerra, 2014; Gustafson *et al.*, 1992; Moraes *et al.*, 2004; Nuñez *et al.*, 2005; Rocha Silva *et al.*, 2015; Pinto *et al.*, 2010).

Fenilpropanos

Piper umbellatum **folhas:** dilapiol (1-alil-2,3-dimetoxi-4,5-metilenodioxibenzeno (Bernhard & Tieli, 1978, citado por Rezende & Barros, 2004). Apiol também foi reportado, contudo pode ter sido uma identificação equivocada de dilapiol (Moraes, 1986; Silva & Baver, 1972).

Piper peltatum **folhas:** ácido cinâmico (Bezerra, 2014).

Flavonoides

Piper umbellatum **folhas:** C-glicosilflavonas vitexina 2'''-*O*-β-glicopiranosídeo, apigenina 8-C-β-D-glicopiranosídeo e orientina, e as flavonas 5-hidroxi-3',4',7-trimetoxiflavona e 4',5-dihidroxi-3',7-dimetoxiflavona (Baldoqui *et al.*, 2009).

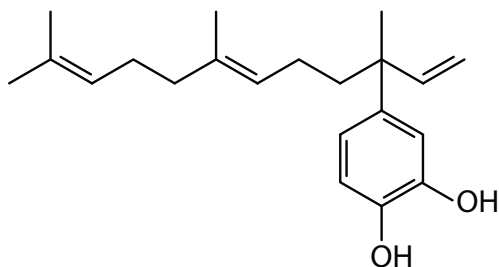
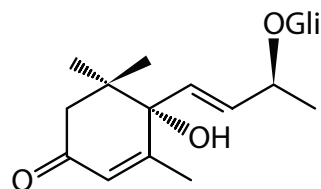
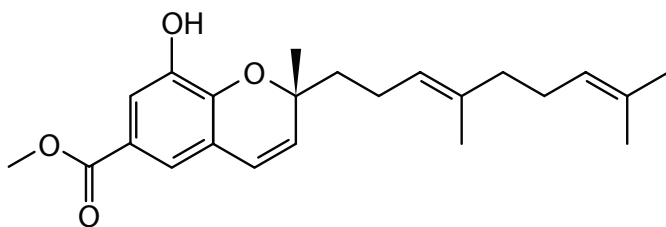
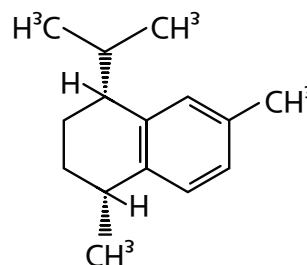
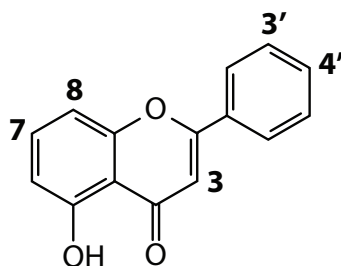
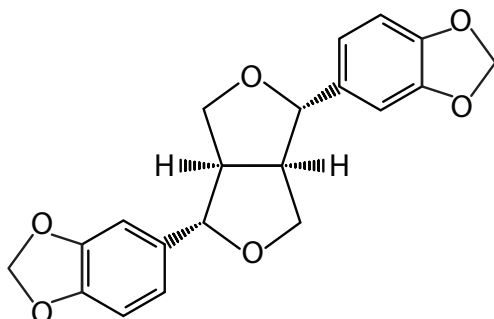
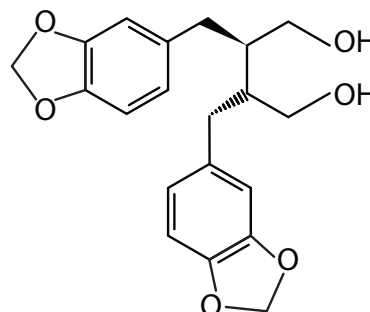
Piper peltatum **folhas:** rutina e quercetina foram isoladas por Silva Jr. e colaboradores (2014).

Piper peltatum **folhas:** 5-hidroxi-4',7-dimetoxiflavona (Bezerra, 2014).

Lignanas 8

Piper umbellatum **folhas:** sesamina e dihidrocubebina (Baldoqui *et al.*, 2009).

Das folhas de uma variedade de *P. umbellatum* que parece ser um quimiotipo distinto, foram reportadas outras substâncias tais como: isoasarona (um fenilpropanoide), 2-(4'-metoxifenil)-3-metil-5-propenilbenzofurano e 2,3-dihidro-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-propenilbenzofurano (Ahmad & Tawan, 2002).

Estruturas químicas

4-Nerolidilcatecol

rel-(6S, 9S)-Roseosídio

Derivado de benzodihidropirano

1S-calameneno

7	8	3'	4'	3	
OH	C-gli-O-gli	H	OH	H	vitexina 2"-O-β-glicopiranosídeo
OH	C-gli	H	OH	H	apigenina 8-C-β-D-glicopiranosídeo
OH	C-gli	OH	OH	H	orientina
OMe	H	OMe	OH	H	4',5-dihidroxi-3',7-dimetoxiflavona
OMe	H	OMe	OMe	H	5-hidroxi-3',4',7-trimetoxi-flavona
OH	H	OH	OH	OH	quercetina
OH	H	OH	OH	O-gli-rha	rutina

Sesamina

Dihidrocubebina

Usos medicinais

Uma revisão geral das propriedades medicinais de *Piper umbellatum* abrange usos populares e cientificamente comprovados (Roersch, 2010). Várias fontes citam os usos medicinais de *Piper peltatum* (ambas as espécies descritas, às vezes, sob os gêneros *Pothomorphe* e *Heckeria*) (Desmarchelier *et al.*, 1996, 1997a, 1997b; Puertas-Mejía *et al.*, 2009; Useful Tropical Plants website).

Usos tradicionais

A decocção ou infusão das raízes ou o macerado de folhas, caules e frutos de *Piper umbellatum* são usados interna ou externamente para problemas hepáticos e da vesícula (Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Lorenzi & Matos, 2008; Mors *et al.*, 2000; Peckolt, 1929; Riedel, 1941, citados por Moraes, 1986). À infusão da raiz, ingerida em jejum, ou antes do almoço, são atribuídas propriedades diuréticas e estimulantes das funções estomacais, "pancreáticas e do baço" (Guimarães *et al.*, 1978, citado por Bardelli *et al.*, 2008; Lorenzi & Matos, 2008; Riedel, 1941, citado por Moraes, 1986; ver Sigrist, 2003-2010). O xarope das folhas é indicado para tosse e bronquite. Externamente, a infusão das folhas é usada para dores musculares, enquanto o cataplasma das folhas é recomendado para dor de cabeça, reumatismo, furúnculos e queimaduras leves (Desmarchelier *et al.*, 1996; Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Lorenzi & Matos 2008; Peckolt & Peckolt, 1888, citados por Bardelli *et al.*, 2008; ver Sigrist, 2003-2010). O seu uso em epilepsia é também registrado (Hammer & Johns, 1993; Lorenzi & Matos, 2008; Mors *et al.*, 2000). Hammer e Johns (1993) ainda registram o uso da planta na Amazônia como antiabortivo, emenagogo e outras aplicações na área ginecológica, além de vários dos usos aqui relatados. O extrato das folhas feito com água quente tem uso na África como sedativo (Bioka & Abena, 1990). O uso no Brasil de *P. umbellatum* no tratamen-

to de mordidas de cobras foi referenciado por Mors, Rizzini e Pereira (2000).

Piper peltatum, a espécie dominante na Amazônia, é usada nessa região para fins essencialmente semelhantes (Lorenzi & Matos, 2008). Berg (2010) registra os usos como antiblenorrágico, diurético, tônico, resolutivo, vermífugo, para combater inflamações internas e externas, e para aplicação em contusões e queimaduras. O uso em úlceras na Amazônia peruana é citado por Desmarchelier e colaboradores (1996) e contra malária por Rocha Silva e colaboradores (2015). Na Guatemala, em Cuba e na região centro-americana e caribenha, usos semelhantes para *P. peltatum* são registrados (Sagastume, 2008; Veitia *et al.*, 2002).

Usos sustentados por dados clínicos

Nenhum estudo clínico foi encontrado.

Usos descritos em farmacopeias e documentos bem estabelecidos

Sob o nome de *Heckeria umbellata*, a raiz seca de *P. umbellatum* foi registrada na 1ª Farmacopeia Brasileira como droga vegetal (Dias da Silva, 1929), e o extrato fluido, tintura e xarope figuram na primeira edição do Código Farmacêutico Brasileiro (Moraes, 1986), que, entretanto, não especifica o uso medicinal. Este, porém, se baseia provavelmente nos usos descritos por Alfredo da Matta (Da Matta, 1912, republicado em 2003) e Chernoviz (1908, republicado em 1996), que descrevem respectivamente o uso da infusão ou decocção das raízes de *P. umbellatum* na "icterícia e na febre hemoglobinúrica" e como "desobstruente", e da infusão da raiz, internamente, como estomáquico e nas "obstruções abdominais que sobrevêm depois das febres intermitentes". Por não se tratar de um medicamento propriamente dito, a 1ª Farmacopeia não oficializa o uso das folhas frescas aplicadas sobre "logares doloridos e para curar as ulceras inveteradas", como "emolientes" e "nos reumatismos", usos estes também estendidos à espécie *P. peltatum* (Chernoviz, 1996). A espécie *Piper peltatum* não foi encontrada em farmacopeias brasileiras (Brandão *et al.*, 2006).

Farmacologia

Atividade anti-inflamatória e analgésica

A atividade analgésica de *Piper umbellatum* foi reportada por Fascineli e colaboradores (1999) e citada em Sponchiado Jr. *et al.*, 2007). O extrato hidroalcoólico da parte aérea de *P. umbellatum* reduziu o edema causado por carragenina na pata de animais por 48,9% em três horas a uma dose (ED_{50} oral) de 550mg/kg, em comparação com

o controle não tratado. A partição desse extrato com diclorometano resultou em uma fração mais ativa que, na dose de 200mg/kg, igualou o efeito de 10mg/kg de indometacina, com redução da inflamação em mais de 58%. O extrato hidroalcoólico também reduziu as contorções abdominais induzidas por ácido acético (22%) e a formação de tecido granulomatoso (6,2%) em ratos (Perazzo *et al.*, 2005).
Efeitos semelhantes com extratos das folhas de *Piper peltatum* foram encontrados inicialmente por Pupo (1988), que observou analgesia, e por Desmarchelier e colaboradores (2000), que demonstraram ação anti-inflamatória do extrato hidroalcoólico das folhas (20mg/kg, via oral) em inflamação induzida por carragenina em ratos, com efeito equivalente à fenilbutazona (80mg/kg, via oral).
Pinto e colaboradores (2010) informaram que o nerolidilcatecol é o constituinte responsável pelas atividades anti-inflamatória, antioxidante e antimalárica. Iwamoto e colaboradores (2015) confirmaram isso, mostrando que o extrato padronizado de diclorometano das folhas de *P. umbellatum*, contendo 23,9% de 4-nerolidilcatecol, nas doses 200 e 400mg/kg, resultou em uma redução do edema de pata e migração dos leucócitos, induzidas por carragenina.

Atividade em úlcera péptica

O macerado hidroetanólico das folhas de *Piper umbellatum* mostrou potente gastroproteção contra úlceras agudas em camundongos induzidas por etanol acidificado e restaurou lesões crônicas induzidas por ácido acético. Não houve atividade nos ensaios *in vitro* contra *Heliobacter pylori*. Os efeitos são parcialmente dependentes da ação antioxidante, antissecretora, anti-inflamatória e regenerativa da mucosa, provavelmente, em parte, pela presença de flavonoides, como quercetina e rutina. Os resultados apoiam o uso popular das folhas de *Piper umbellatum* no tratamento de úlceras pépticas (Silva Jr. *et al.*, 2016).

Atividade antimicrobiana

A atividade contra *Heliobacter pylori* reportada por Isobe e colaboradores (2002) e atribuída ao alcaloide N-benzoilmescalina, um componente não encontrado por outros autores, além do fato de que esses autores não acharam 4-nerolidilcatecol, o metabólito mais importante da espécie, indica um erro na identificação do material botânico usado nesse estudo. Quanto a outros microrganismos, Sponchiado Jr. (2006) demonstrou que dois componentes do extrato de *P. umbellatum* feito com acetato de etila inibiram o crescimento de *Enterococcus faecalis*, um microrganismo que infecciona a cavidade bucal. Esse extrato, portanto, oferece um tratamento fitoterápico para endodontia (Sponchiado Jr. *et al.*, 2007, 2014). A atividade de extratos etanólicos de

folhas de *Piper peltatum* em ensaios *in vitro* contra várias outras linhagens de bactérias, além de *Enterococcus faecalis*, primeiramente mostrada por Mongelli e colaboradores (1995), se estende a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Bacillus subtilis* (Pimenta, 2008; Pino Benitez & Stashenko, 2009).

Atividade antifúngica

Vários autores demonstraram atividade antifúngica, em testes *in vitro*, de extratos das folhas de *P. umbellatum* ou partes aéreas, extraídos com etanol ou etanol-água, metanol, hexano, clorofórmio ou diclorometano contra *Candida albicans*, *C. crusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *Candida glabrata*, e contra *Trichophyton rubrum*, um dermatófito importante na saúde humana (Braga *et al*., 2007; Freitas *et al*., 2013, 2020; Pimenta, 2008; Rodrigues *et al*., 2012; Tabopda *et al*., 2008). A atividade antifúngica de *P. peltatum* se relaciona com a presença de 4-neroldilcatecol (Pinto *et al*., 2010). Apesar da presença desta substância fungicida, Veitia e colaboradores (2002) registraram a presença de vários fungos patogênicos endofíticos na planta.

Atividade antioxidante e proteção solar

A atividade de *P. umbellatum* e do seu componente 4-nerolidilcatecol (4-NC), protetora contra a irradiação UV-B, foi estudada extensivamente e relacionada à atividade antioxidante. A presença (>5% sobre peso seco) de 4-NC na raiz de *P. peltatum* (Lima *et al*., 2013) sugere que essa espécie também ofereceria a mesma proteção. O efeito protetor é principalmente atribuído a 4-nerolidilcatecol (Barros *et al*., 1996; Desmarchelier *et al*., 1997a, 1997b; Silva *et al*., 2005), mas a demonstração de que o extrato das folhas de *P. umbellatum* é mais ativo que o 4-nerolidilcatecol isolado evidenciou a contribuição de outros componentes ativos presentes. A medida direta da ação antioxidante usando 2,2-difenil-picrilhidrazila (DPPH) mostrou que o extrato hidroalcoólico é mais ativo que as frações menos polares, indicando a participação de um componente polar responsável pela atividade. Um extrato da raiz aplicado topicamente, usando Carbomer como veículo, na dose de 20mg/cm^2 protegeu camundongos sem pelos contra os efeitos de UV-B (Da Silva, 2007; Da Silva *et al*., 2009; Ropke *et al*., 2005). A proteção total do teor de alfa-tocoferol na pele de camundongos sem cabelo, após irradiação com UV-B, foi demonstrada pela aplicação tópica de um gel do extrato da raiz contendo 0,1% de 4-nerolidilcatecol. O α-tocoferol sofreu uma redução de aproximadamente 40% nos controles sem tratamento (Ropke *et al*., 2003a). A eficiência da proteção suscitou interesse em um produto comercial, e a formulação, estabilidade e penetração de preparações *cosméticas* têm sido assunto de vários trabalhos (Almeida *et al*., 2008; Lima *et al*., 2013; Noriega *et al*., 2008; Ropke *et al*., 2002).

A preocupação com a ameaça à espécie *P. umbellatum*, que resultaria da exploração em escala das raízes, levou à avaliação da folhas como fonte de 4-nerolidilcatecol. O teor deste antioxidante se revelou 30% menor que nas raízes, todavia a preparação das folhas inibiu duas metaloproteinases consideradas como relevantes para a patogenia induzida por UV-B (Almeida *et al*., 2008) de maneira semelhante à observada com o extrato das raízes (Ropke *et al*., 2006). O extrato apolar das folhas de *P. peltatum* também exibe atividade antioxidante (Puertas-Mejia *et al*., 2009).

Atividade hepática

Embora a ação em distúrbios hepáticos seja um dos principais usos tradicionais de *Piper umbellatum* (Di Stasi *et al*., 2002; Lorenzi & Matos, 2008; Plantamed, 2010), a literatura científica sobre essa propriedade é muito reduzida (Haida *et al*., 2006). O uso popular de *P. peltatum* no tratamento de hepatite e na Amazônia como protetor hepático é mencionado por Viera e colaboradores (2007) e por Desmarchelier e colaboradores (1997a, 1997b).

Atividade antimalárica

O extrato etanólico das folhas de *P. umbellatum* administrado por via oral (250 e 1250mg/kg) ou por via subcutânea (100 e 500mg/kg) em ratos infectados com *Plasmodium berghei* evidenciou uma atividade antimalárica boa, com redução significativa dos níveis de parasitemia, proporcional à dose. Inicialmente parecia pouco provável que essa atividade decorresse da presença de 4-nerolidilcatecol, porque nas mesmas doses os extratos de *P. peltatum* que contém esse mesmo metabólito foram inativos em *Plasmodium berghei* em testes com camundongos (Adami, 1995; Amorim *et al*., 1988; Ferreira da Cruz *et al*., 2000). Entretanto, quando 4-neroliducatecol foi testado em *Plasmodium falciparum in vitro*, valores de IC_{50} de 0,21 a 0,67microg/ml foram encontrados. Estes resultados, apesar de indicarem um nível de atividade menor que outras espécies amazônicas (Pohlit *et al*., 2013), não deixam de justificar o uso popular de extratos contendo 4-NC de *P. umbellatum* e de *P. peltatum* em malária (Andrade-Neto *et al*., 2007; Rocha Silva *et al*., 2015).

Atividade contra microfilária

Os extratos de folhas, raízes e sementes de *Piper umbellatum* feitos com vários solventes mostraram-se letais às filárias adultas, macho e fêmea, e a microfilárias sp. parasito *Onchocerca ochengi*, dando respaldo ao uso tradicional da planta no tratamento da oncocercose (cegueira do rio). O extrato das folhas com diclorometano era o mais ativo, e também era letal a *Loa loa*, filária responsável para elefantíase (inchaço das

extremidades e articulações). Não foi registrada toxicidade significante (Cho-Ngwa *et al.*, 2016).

Atividade sedativa e analgésica

Bioka e Abena (1990) registraram o uso popular de *P. umbellatum* como sedativo e mostraram que em ratos o extrato aquoso administrado via intraperitoneal produziu ataxia (falta de coordenação) e redução da vigilância dos animais durante 48 horas. Di Stasi e colaboradores (2002), em um estudo etnobotânico da Mata Atlântica, identificaram três espécies de *Piper*: *P. umbellatum*, *P. regnelli* (L.) Miq. e *P. cernuum* Vell., com os nomes populares de pariparoba ou capeba, usadas topicamente para aliviar dor. As folhas normalmente são usadas em infusão ou maceração em água. A semelhança em uso e nome popular dá a impressão de que as três espécies sejam confundidas pelo coletor na floresta. Sob o nome de cordoncillo, as folhas *P. peltatum*, comumente aplicadas como um cataplasma quente, tem o mesmo uso em países da parte norte da América do Sul, no Caribe, na América Central e nas Guianas, para dores de cabeça, hérnia e articulações (DeFilipps *et al.*, 2004; Useful Tropical Plants website).

Atividade contra veneno de cobra

Tanto *Piper umbellatum* quanto *Piper peltatum* foram demonstrados serem ativos contra fosfolipases (PLA2) do veneno de *Bothrops asper*, em ensaios *in vitro.* 4-nerolidilcatecol foi identificado como principal componente responsável pela ação (Nuñez *et al.*, 2005) com efeitos inibitórios contra duas miotoxinas, uma delas com IC_{50} de aproximadamente 1micromol. Entretanto, a pré-incubação parece ser necessária por ser a ação miotóxica mais rápida *in vivo* que a ação inibitória.

Atividade antitumoral

A citotoxicidade do extrato metanólico das folhas de *Piper peltatum* foi mostrada por Mongelli e colaboradores (1999) e relacionada à inibição de topoisomerase I por 4-nerolidilcatecol.

O 4-nerolidilcatecol revelou-se citotóxico a várias linhagens de células de melanoma (IC_{50} 20-40μmol) e também em fibroblastos humanos (IC_{50} = 50μmol), fato associado à sua capacidade de induzir a apoptose. O mecanismo nos melanomas foi atribuído à inibição do ciclo celular G1 e da atividade de MMP-2 (Brohem *et al.*, 2009; Cortez *et al.*, 2015). Em *P. peltatum*, foi demonstrado que a atividade de 4-nerolidilcatecol, quando isolado, é bem menor do que a dos extratos (Pinto *et al.*, 2006). O mesmo se confirma para *P. umbellatum.* Nesta espécie, o extrato com diclorometano da parte aérea mostrou atividade antiproliferativa em nove linhagens de câncer humano: MCF-7, NCI-ADR/RES, OVCAR-3, PC-3, HT-29, NCI-H460, 786-O, UACC-62, K-562, em

concentrações entre 4,0 e 9,5µg/ml, e revelou seletividade para a linhagem de leucemia K-562 (1,55µg/ml). Em testes *in vivo* no modelo Ehrlich ascítico, o extrato proporcionou uma sobrevida de 45% a 50% aos animais.
Quando o extrato foi fracionado em três partes – maior, média e baixa polaridade –, a atividade citotóxica *in vitro* foi encontrada em todas as três frações, indicando a presença de um conjunto de várias substâncias ativas no extrato original (Sacoman *et al*., 2008).
Em outro estudo, avaliando a atividade antiproliferativa (*in vitro*) e em modelo de tumor sólido Ehrlich (*in vivo*), o extrato padronizado diclorometânico das folhas de *P. umbellatum*, contendo 23,9% de 4-nerolidilcatecol, apresentou atividade antiproliferativa e redução nos tumores sólidos de 38,7% e 52,2%, nas doses de 200 e 400mg/kg, por via oral. Os autores sugerem que a atividade antitumoral pode estar ligada aos efeitos antiproliferativo e anti-inflamatório (Iwamoto *et al*., 2015).

Atividade protetora contra genotoxicidade
O extrato hidroetanólico das raízes de *Piper umbellatum* e o seu componente 4-nerolidilcatecol protegem *in vitro* (células da medula óssea) e *in vivo* (camundongos) contra a ação genotóxica de ciclofosfamida (Valadares *et al*., 2007).

Atividade inseticida
O extrato etanólico de folhas de *Piper umbellatum* se mostrou inseticida em moscas de fruta *Drosophila melanogaster* (Carmona-Hernández *et al*., 2014).

Farmacocinética
A distribuição de 4-nerolidilcatecol no plasma, após injeção endovenosa e a sua eliminação pelo rim, é rápida em ratos (Rezende & Barros, 2004).

Toxicologia
A toxicologia oral aguda e subcrônica (quarenta dias) do extrato hidroetanólico (1:1) (contendo, após secagem, 6,5% de 4-nerolidilcatecol) das raízes de *P. umbellatum* foi examinada em ratos e camundongos por Barros e colaboradores (2005). No ensaio de toxicidade aguda, as dosagens de 1, 2 e 5g/kg da suspensão do extrato seco em água não ocasionaram qualquer efeito durante os 14 dias pós-tratamento de observação. O consumo de alimento e água e o peso corporal não diferiram dos controles sem tratamento. O ensaio de toxicidade subcrônica, na dose de 500mg/kg e administração oral da suspensão aquosa do extrato seco durante quarenta dias (cinco dias por semana), não resultou em morte nem em alteração fisiológica ou de alimentação. Os pa-

râmetros hematológicos sofreram alterações discretas não consideradas significantes. As alterações bioquímicas incluíram um aumento de 39% em triglicerídeos nos ratos machos e um decréscimo de 24% na aspartato aminotransferase em ratas fêmeas, e houve um decréscimo de proteína sérica em ambos os sexos. Não foram encontradas alterações macro nem microscópicas em fígado, baço, rim ou coração. A atividade mutagênica não foi observada (Barros *et al.*, 2005), confirmando a observação anterior de Felzenszwalb e colaboradores (1987) no teste de *Salmonella* microssomo. O extrato da raiz de *P. umbellatum* também não exibiu nenhum efeito mutagênico no ensaio do micronúcleo, em células da medula óssea de camundongos, e ainda em doses de 50 a 200mg/kg/dia, durante quatro dias, via oral, protege camundongos dos efeitos mutagênicos de uma dose única de 200mg/kg de ciclofosfamida (Valadares *et al.*, 2007).
Os estudos com *Piper peltatum* parecem se limitar ao ensaio com *Artemia franciscana* e citotoxicidade descrito por Mongelli e colaboradores (1999).

Precauções

Pereira e colaboradores (2014), baseados no estudo de toxicologia de Barros (2005) e da ausência de mutagenicidade, apenas previnem o uso de tintura ou alcoolatura em pacientes alcoólatras. Recomendam não administrar a gestantes.

Formas farmacêuticas e posologia

A tintura é preparada a partir da planta seca (100g) em um litro de etanol a 70% ou como alcoolatura com a planta fresca (200g) em etanol-água 80%, ajustando-se o teor de álcool a 70% após filtração. A dosagem é de 1-2 gotas por quilo de peso corporal, em água, 50ml, três vezes ao dia (Pereira *et al.*, 2014).

REFERÊNCIAS

ADAMI, Y. L. *Estudo in vivo e in vitro da potencial atividade antimalárica de Pothomorphe peltata* e *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq., 1995. Dissertação Mestrado, Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução - RDC n. 17, de 24 fev. 2000. Republicada por ter saído com incorreção, do original. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 40-E, 25 fev. 2000. Seção 1, p. 25.

AHMAD, F. B. & TAWAN, C. Phytochemical studies on *Piper umbellatum* L. Abstract Asean Review of Biodiversity and Environmental Conservation (ARBEC). Disponível em: <www.arbec.com.my/pdf/art8july-sep02.pdf>. Acesso: set. 2002.

ALMEIDA, R. L. *et al*. Padronização e determinação da fotoestabilidade do extrato de folhas de *Pothomorphe umbellata* L. Miq (pariparoba) e avaliação da inibição *in vitro* de metaloproteinases 2 e 9 na pele. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44: 43-50, 2008.

AMORIM, C. Z. *et al*. Screening for antimalarial activity in the genus *Pothomorphe*. *Journal of Ethnopharmacology*, 24: 101-106, 1988.

ANDRADE-NETO, V. F. *et al*. *In vitro* inhibition of *Plasmodium falciparum* by substances isolated from Amazonian antimalarial plants. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 102: 359-365, 2007.

BALDOQUI, D. C. *et al*. Flavonas, lignanas e terpeno de *Piper umbellata* (Piperaceae). *Química Nova*, 32(5): 1.107-1.109, 2009.

BARDELLI, K. C.; KIRIZAWA, M. & SOUSA, A. V. G. O gênero *Piper* L. (Piperaceae) da Mata Atlântica da microbacia do sítio Cabuçu-Proguaru, Guarulhos, SP, Brasil. *Hoehnea*, 35: 553-561, 2008.

BARROS, S. *et al*. Assessment of acute and subchronic oral toxicity of ethanolic extract of *Pothomorphe umbellata* L. Miq (Pariparoba). *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41: 53-61, 2005.

BARROS, S. B. M. *et al.* Antioxidant activity of ethanolic extracts of *Pothomorphe umbellata* L. Miq. *Ciência e Cultura*, 48: 114-116, 1996.

BERG, E. M. *Plantas Medicinais na Amazônia.* 3. ed. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, 2010.

BERNHARD, H. O. & TIELI, K. Isolierrung von 1-Allyl-2,3-dimethoxy-4,5-methylendioxybenzol (=Dill-Apiol) aus *Heckeria umbellata* (L.) Kunth (Piperaceae). *Helvetica Chimica Acta*, 61: 215-216, 1978.

BEZERRA, J. A. *Estudo químico de Piper peltatum L. (Piperaceae) e Commelina erecta L (Commelinaceae)*, 2014. Tese de Doutorado em Química, Manaus: Universidade Federal do Amazonas.

BIOKA, D. & ABENA, A. Psychopharmacologic profile of an aqueous extract of *Piper umbellatum*. *Encephale*, 16: 205-208, 1990.

BRAGA, F. G. *et al*. Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 396-402, 2007.

BRANDÃO, M. G. L. *et al*. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16: 408-442, 2006.

BROHEM, C. A. *et al.* Apoptosis induction by 4-nerolidylcatechol in melanoma cell lines. *Toxicology in Vitro*, 23: 111-119, 2009.

CARMONA-HERNÁNDEZ, O. *et al.* Actividad insecticida de extractos etanólicos foliares de nueve

Piperáceas (*Piper* spp.) en *Drosophila melanogaster. Revista Internacional de Contaminacion Ambiental*, 30: 67-73, 2014.

CHERNOVIZ, P. L. N. *A Grande Farmacopeia Brasileira*. 19. ed. Belo Horizonte: Itatiaia, 1996.

CHO-NGWA, F. *et al.* Filaricidal activities on *Onchocerca ochengi* and Loa loa, toxicity and phytochemical screening of extracts of *Tragia benthami* and *Piper umbellatum*. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 16: 326-329, 2016.

CORTEZ, A. P. *et al*. 4-Nerolidylcatechol analogues as promising anticancer agents. *European Journal of Pharmacology*, 765: 517-524, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.024>. Acesso em: 4 jul. 2022.

DA MATTA, A. A. *Flora Médica Brasiliense* [1912]. Manaus: Valer, 2003.

DA SILVA, V. V. *Emprego do Extrato de Raiz de Pothomorphe umbellata na Prevenção das Alterações Precoces da Fotocarcinogênese Induzidas pela Radiação Ultravioleta B na Pele de Camundongos sem Pelo*, 2007. Tese de Doutorado, São Paulo: Universidade de São Paulo.

DA SILVA, V. V. *et al*. Photoprotective effect of *Pothomorphe umbellata* on UV-B radiation-induced biomarkers involved in carcinogenesis of hairless mouse epidermis. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 28: 54-60, 2009.

DEFILIPPS, R. A.; MAINA, S. L. & CREPIN, J. *Medicinal Plants of the Guianas* (Guyana, Surinam, French Guiana). Washington: Smithsonian, 2004.

DESMARCHELIER, C. *et al.* Ritual and medicinal plants of the Ese'ejas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Perú). *Journal of Ethnopharmacology*, 52: 45-51, 1996.

DESMARCHELIER, C. *et al*. 4-Nerolidylcatechol from *Pothomorphe* spp. scavenges peroxyl radicals and inhibits Fe (II)-dependent DNA damage. *Planta Medica*, 63: 561-563, 1997a.

DESMARCHELIER, C. *et al*. Inhibition of lipid peroxidation and iron (II)-dependent DNA damage by extracts of *Pothomorphe peltata* (L.) Miq. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30: 85-91, 1997b.

DESMARCHELIER, C.; SLOWING, K. & CICCIA, G. Anti-inflammatory activity of *Pothomorphe peltata* leaf methanol extract. *Fitoterapia*, 71: 556-558, 2000.

DI STASI, L. C. *et al*. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest L.C. *Fitoterapia*, 73: 69-91, 2002.

DI STASI, L. C. & HIRUMA-LIMA, C. A. *Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. 2. ed. São Paulo: Unesp, 2002.

DIAS DA SILVA, R. A. D. *1ª Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1929.

FASCINELI, M. L. *et al*. *Estudo das atividades analgésica e antiulcerogênica de* Pothomorphe umbellata *(L.) Miq*. *Jornada Paulista de Plantas Medicinais*, Ribeirão Preto, 4, 1999.

FELZENSZWALB, I. *et al*. Absence of mutagenicity of *Potomorphe umbellata* and *Potomorphe peltata* in the *Salmonella*/mammalian-microsome mutagenicity assay. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 20: 403-405, 1987.

FERREIRA DA CRUZ, M. F. *et al*. The intraperitoneal *Plasmodium berghei*-Pasteur infection of Swiss mice is not a system that is able to detect the antiplasmodial activity in the *Pothomorphe* plant extracts that are used as antimalarials in Brazilian endemic areas. *Experimental Parasitology*, 94: 243-247, 2000.

FREITAS, J. A. *et al*. Atividade de extratos de *Pothomorphe umbellata* frente a *Candida tropicalis. In*: JORNADA PAULISTA DE PLANTAS MEDICINAIS, 11, 2013, São Paulo.

FREITAS, J. A. *et al*. *In vitro* bioassay guided anti-dermatophyte and cytotoxic activities from *Piper umbellatum* L. Miq. led to 4-nerolidylcatechol. *Natural Products Research*, 34(23): 3.423-27, 2020.

GUIMARÃES, E. F.; ICHASO, C. L. F. & COSTA, C. G. Piperaceas 1. Ottonia, 2. Sarcorhachis, 3. Pothomorphe. *In*: *Flora Ilustrada Catarinense.* Itajaí: Herbário Barbosa Rodrigues, 1978.

GUSTAFSON, K. R. *et al.* HIV inhibitory natural products. 6. The peltatols, novel HIV-inhibitory catechol derivatives from *Pothomorphe peltata*. *Journal Organic Chemistry*, 57: 2.809-2.811, 1992.

HAIDA, K. S. *et al*. *Avaliação da atividade antioxidante e hepatoprotetora da pariparoba - Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. 2006. Maringá, Paraná: I Congresso de Farmácia de Maringá. *Arquivos Mudi*, 11, supl. 1, 2007.

HAMMER, M. L. & JOHNS, E. A. Tapping an Amazonian plethora: four medicinal plants of Marajó Island, Pará (Brazil). *Journal of Ethnopharmacology*, 40: 53-75, 1993.

HOCKING, G. M. *A Dictionary of Medicinal Plants.* Medford*:* Plexus, 1997.

ISOBE, T.; OHSAKI, A. & NAGATA, K. Antibacterial constituents against *Helicobacter pylori* of Brazilian medicinal plant, Pariparoba. *Yakugaku Zasshi*, 122: 291, 2002.

IWAMOTO, L. H. *et al*. Anticancer and anti-inflammatory activities of a standardized dichloromethane extract from *Piper umbellatum* L. leaves. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 2015: 948737, 2015.

KIJJOA, A. 4-Nerolidylcatechol from *Pothomorphe umbellata. Planta Medica*, 39: 85-87, 1980.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil.* 2. ed. Nova Odessa, São Paulo: Plantarum, 2008.

LUZ, A. I. R. *et al*. Volatile constituents of Brazilian Piperaceae: the oils of *Pothomorphe umbellata* and *Pothomorphe peltata. Journal of Essential Oil Research*, 11: 479-481, 1999.

MADRID, E. N. & FRIEDMAN, W. E. The developmental basis of an evolutionary diversification of female gametophyte structure in *Piper* and Piperaceae. *Annals of Botany*, 103: 869-884, 2009.

MARCHESE, J. A. *et al.* Light stress responses of gas exchange and antioxidant enzyme contents in pariparoba [*Pothomorphe umbellata* (L.) Miquel.] plants. *Photosynthetica*, 46: 501-505, 2008.

MARINHO, C. R. *Características Anatômicas, Histoquímica das Estruturas Secretoras e Ontogenia de Idioblastos da Folha de Pothomorphe umbellata (L.) Miq. (Piperaceae)*, 2008. Dissertação Mestrado, Viçosa: Universidade Federal de Viçosa.

MATTANA, R. S. *et al*. Biomass production in plants of *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. submitted to differents shade levels. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 8: 83-85, 2006.

MONGELLI, E. *et al*. Antimicrobial activity and interaction with DNA of medicinal plants from the Peruvian Amazon region. *Revista Argentina Microbiologia*, 27(4): 199-203, 1995.

MONGELLI, E. *et al*. Cytotoxic 4-nerolidylcatechol from *Pothomorphe peltata* inhibits topoisomerase I activity. *Planta Medica*, 65: 376-8, 1999.

MORAES, M. S. *Caracterização morfo-anatômica e fitoquímica da caapeba-do-norte* Pothomorphe peltata *(L.) Miq. - Piperaceae,* 1999. Dissertação Mestrado, Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita.

MORAES, M. S. *et al*. Morfodiagnose das folhas e sumidades floridas da droga pariparoba - *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, 8/9: 77-90, 1986.

MORAES, M. S.; MACHADO, S. R. & MARQUES, M. O. M. Essential oil of the *Pothomorphe peltata* (L.) Miq. *Journal of Essential Oil Research*, 16: 15-16, 2004.

MORS, W. B.; RIZZINI, C. T. & PEREIRA, N. A. *Medicinal Plants of Brazil*. Algonac: Reference Publications, 2000.

MORS, W. B. *et al*. Plant natural products active against snakebite; the molecular approach. *Phytochemistry*, 55: 627-642, 2000.

NORIEGA, P. *et al*. Optimization of *Pothomorphe umbellata* (L.) Miquel topical formulations using experimental design. *International Journal of Pharmaceutics*, 353: 149-59, 2008.

NUÑEZ, V. *et al*. Inhibitory effects of *Piper umbellatum* and *Piper peltatum* extracts towards myotoxic phospholipases A2 from *Bothrops* snake venoms: Isolation of 4-nerolidylcatechol as active principle. *Phytochemistry*, 66: 1.017-1.025, 2005.

PANIZZA, S. *Plantas que Curam*. 2. ed. São Paulo: Ibrasa, 1998.

PECKOLT, T. & PECKOLT, G. *História das Plantas Medicinais e Úteis do Brasil*. Rio de Janeiro: Lemmert, 1888.

PECKOLT, W. Contribuição à matéria médica do Brasil: estudo farmacognóstico de *Heckeria umbellata* (L.) Kunth. *Memórias do Instituto Butantan*, 15: 1-13, 1929.

PERAZZO, F. F. *et al*. Anti-inflammatory and analgesic properties of water-ethanolic extract from *Pothomorphe umbellata* (Piperaceae) aerial parts. *Journal of Ethnopharmacology*, 99: 215-220, 2005.

PEREIRA, A. M. S. *et al*. Micropropagation of *Pothomorphe umbellata* via direct organogenesis from leaf explants. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 60: 47-53, 2000.

PEREIRA, A. M. S. *et al*. *Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza*. São Paulo: Bertolucci, 2014.

PEREIRA, N. A.; JACCOUD, R. J. S. & MORS, W. B. Triaga Brasilica: renewed interest in a seventeenth century panacea. *Toxicon*, 34: 511-516, 1996.

PESSINI, G. L. *et al*. Análise farmacognóstica de *Piper regnellii* (Miq.) C. DC. var. *pallescens* (C. DC.) Yunck: aspectos botânicos e enfoque físico-químico preliminar. *Latin American Journal Pharmacy*, 22: 209-216, 2003.

PESSINI, G. L. *et al*. Neolignanas e análise do óleo essencial das folhas de *Piper regnellii* (Miq.) C. DC. var. *pallescens* (C. DC.) Yunck. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 15: 199-204, 2005.

PIMENTA, D. O. M. M. *Avaliação in vitro da atividade antifúngica e antibacteriana de extratos de* Pothomorphe umbellata *e* Struthanthus *sp. e análise da expressão proteica*, 2008. Dissertação Mestrado, Ribeirão Preto: Universidade de Ribeirão Preto.

PINO, J. A. *et al.* Essential oils of *Piper peltata* (L.) Miq. and *Piper aduncum* L. from Cuba. *Journal Essential Oil Research*, 16: 124-126, 2004.

PINO BENÍTEZ, N. & STASHENKO, E. E. Validación antibiótica de plantas medicinales del noroeste de Colombia contra *Staphylococcus aureus*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 8: 145-150, 2009.

PINTO, A. C. S. *et al*. *In vitro* cytotoxicity of *Pothomorphe peltata* (L.) Miquel (Piperaceae), isolated 4-nerolidylcatechol and its semi-synthetic diacetyl derivative. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 8: 205-211, 2006.

PINTO, A. C. S. *et al*. *Piper peltatum*: Biomass and 4-nerolidylcatechol production. *Planta Medica*, 76: 1.473-1.476, 2010.

PLANTAMED. Site. Disponível em: <www.plantamed.com.br>. Acesso em: mar. 2016.

POHLIT, A. M. *et al*. Amazonian plant natural products: perspectives for discovery of new antimalarial drug leads. *Molecules*, 18: 9.219-9.240, 2013.

PROTA4U DB. *Piper umbellatum*. Disponível em: <www.prota4u.org/protav8.asp?fr=1&p=Piper+umbellatum>. Acesso em: 11 ago. 2016.

PUERTAS-MEJÍA, M. A. *et al.* Capacidad antioxidante *in vitro* de fracciones de hojas de *Piper peltatum* L. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 14(2): 1-11, 2009.

PUPO, A. S. *Estudo do Efeito Analgésico de Plantas Medicinais da Família Piperaceae*, 1988. Monografia, Botucatu: Universidade Estadual Paulista.

REZENDE, K. R. & BARROS, S. B. M. Quantification of 4-nerolidylcatechol from *Pothomorphe umbellata* (Piperaceae) in rat plasma samples by HPLC-UV. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 40: 373-380, 2004.

RIEDEL, O. O. Subsídios para o estudo farmacognóstico de *Heckeria umbellata* (L.) Kunth. *Tribuna Farmacêutica*, 9(12): 269-283, 1941.

ROCHA E SILVA, L. F. *et al*. *In vivo* antimalarial activity and mechanisms of action of 4-nerolidylcatechol derivatives. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 59: 3.271-3.280, 2015.

RODRIGUES, E. R. *et al*. *Pothomorphe umbellatum*: antifungal activity against strains of *Trichophyton rubrum*. *Journal Medical Mycology*, 22: 265-269, 2012.

ROERSCH, C. M. F. B. *Piper umbellatum* L.: a comparative cross-cultural analysis of its medicinal uses and an ethnopharmacological evaluation. *Journal Ethnopharmacology*, 131: 522-537, 2010.

ROPKE, C. D. *et al.* Evaluation of percutaneous absorption of 4-nerolidylcathecol from four topical formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 249: 109-116, 2002.

ROPKE, C. D. *et al*. *Pothomorphe umbellata* extract prevents alpha-tocopherol depletion after UV-irradiation. *Photochemistry and Photobiology*, 78: 436-439, 2003a.

ROPKE, C. D. *et al*. Validação de metodologias analíticas para determinação quantitativa de α-tocoferol e 4-nerolidilcatecol. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 39: 209-217, 2003b.

ROPKE, C. D. *et al*. Photoprotective effect of *Pothomorphe umbellata* root extract against ultraviolet radiation induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Clinical and Experimental Dermatology*, 30: 272-276, 2005.

ROPKE, C. D. *et al*. *In vitro* and *in vivo* inhibition of skin matrix metalloproteinases by *Pothomorphe umbellata* root extract. *Photochemical and Photobiology*, 82: 439-442, 2006.

SACOMAN, J. L. *et al.* Cytotoxicity and antitumoral activity of dichloromethane extract and its fractions from *Pothomorphe umbellata*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41(5): 411-415, 2008.

SAGASTUME, D. D. R. *Caracterización de Aceites Esenciales por Cromatografía de Gases de Tres Especies del Género* Piper *y Evaluación de la Actividad Citotóxica*, 2008. Tesis, Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos.

SIGRIST, S. R. Plantas Medicinais, Caapeba. Seção Técnica de Informática da ESALQ, 2003-2010. Disponível em: <http://ci-67.ciagri.usp.br/pm/ver_1pl.asp?f_cod=25>. Acesso em: 2 ago. 2016.

SILVA, G. A. A. B. & BAVER, L. Contribuição ao estudo do óleo essencial de *Heckeria umbellata* (L.) Kunth. *Revista Brasileira Farmácia*, 53: 59-61, 1972.

SILVA, V. V. *et al.* Chemical stability and SPF determination of *Pothomorphe umbellata* extract gel and photostability of 4-nerolidylcatechol. *International Journal of Pharmaceutics*, 303: 125-131, 2005.

SILVA JR., I. F. *et al*. Evaluation of acute toxicity, antibacterial activity, and mode of action of the hydroethanolic extract of *Piper umbellatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 151: 137-143, 2014.

SILVA JR., I. F. *et al*. *Piper umbellatum* L.: a medicinal plant with gastric-ulcer protective and ulcer healing effects in experimental rodent models. *Journal Ethnopharmacology*, 192: 123-131, 2016.

SPONCHIADO JR., E. C. *Atividade Antibacteriana CONTRA o* Enterococcus faecalis *de uma Medicação Intracanal Contendo Ativos Fitoterápicos de* Pothomorphe umbellata, 2006. Tese de Doutorado, Manaus: Universidade Federal do Amazonas.

SPONCHIADO JR., E. C. *et al*. *Pothomorphe umbellata* (Caapeba). *Revista Fitos*, 3(2): 31-37, 2007.

SPONCHIADO JR., E. C. *et al. In vitro* assessment of antimicrobial activity of *Pothomorphe umbellata* extracts against *Enterococcus faecalis*. *Indian Journal Dental Research*, 25(1): 64-8, 2014.

TABOPDA, T. K. *et al*. Bioactive aristolactams from *Piper umbellatum*. *Phytochemistry*, 69: 1726-1731, 2008.

USEFUL TROPICAL PLANTS. Site. Disponível em: <http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Piper%20peltatum>. Acesso em: 7 set. 2016.

VALADARES, M. C. *et al*. Protective effects of 4-nerolidylcatechol against genotoxicity induced by cyclophosphamide. *Food and Chemistry Toxicology*, 45: 1.975-1.978, 2007.

VEITÍA, M.; LÓPEZ, D. & LÓPEZ, M. O. Informe de nuevas especies fúngicas en caisimón (*Pothomorphe peltata* (L.) Miq.) en Cuba. *Fitosanidad*, 6: 63-64, 2002.

VIEIRA, M. A. R. *et al.* Perfil químico do óleo essencial de folhas de pariparoba (*Pothomorphe peltata*). *In*: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE ÓLEOS ESSENCIAIS, 4, 2007, Fortaleza. Disponível em: <www.ivsboe.padetec.ufc.br/CDSimposio/quimicaeatividadesbiologicasdosoleosessenciais/Resumo_VieiraMAPR.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues*. Geneva: WHO, 2007.

Quassia amara L. - **Quássia**

Simaroubaceae

Quassia amara L.

(Fonte foto abaixo: Wikimedia Commons)

Autor: Pescov • Quassia amara in the Botanical Garden Nong Nooch. Pattaya.

Palavras-chave: *Quassia amara*; quássia; malária.
Keywords: *Quassia amara*; quássia; malária.

Parte utilizada

O uso popular e comercial abrange cascas, raízes e madeira, mas as folhas são a parte mais utilizada contra a malária e várias outras doenças. A escolha varia com o tratamento visado (Bertani *et al*., 2005; Girón *et al*., 1991; Morton, 1981; Ocampo & Maffioli, 1987). Assim, a simalikalactona D e a quassimarina, encontradas na folha, foram relacionadas com a atividade contra a malária e neoplasias. A atividade inseticida foi relacionada às quassina e neoquassina, encontradas principalmente no caule, porém também nas folhas, especialmente nas folhas jovens (Macedo, Potiguara & Rocha Neto, 2005).

Sinonímia

Quassia alatifolia Stokes, *Quassia officinalis* Rich., segundo Grandtner (2005).

Nomes comuns

Amargo, pau-amarelo, pau-quássia, quássia, quássia-amarga, quássia-de-caiena, quina, quina-quina, quinarana, *batakka dî basta*, *contra cruceto*, *creceto morado*, *cruceta*, *crucete*, *cuasamara*, *cuasia*, *cuasia amarga*, *hombre grande*, *hombrón*, *guabito amargo*, *guabo amargo*, *guavita amarga*, *guavito amargo*, *juavita amarga*, *kini*, *limoncillo*, *palo amarillo*, *palo de hombre*, *palo quinina*, *puesilde*, *quasia*, *quasia amarga*, *quini*, *quinina-gru*, *tigrilla*, *tigrillo*, *udut pulu*, *wanabaka e wéwe gífi* na América Central; na Guiana Francesa e no Suriname, *bitter ash*, *bitter bush*, *bitterhout*, *bitterholz*, *bitterwood*, *bois amer*, *couachi*, *kvassia*, *kwasi bita*, *kwassi*, *quinquina de Cayenne*, *quashie-bitters*, *quassia-bitters*, *quassia wood*, *Surinam wood*, *ya-ko-yik* e *ya-ku-yik* (Lopez Saez & Perez Soto, 2008; Coe & Anderson, 2005; Morton, 1981; Pittier, 1978; Woodson, Schery & Porter, 1973).

Variedades e espécies botânicas correlatas

Duas variedades da espécie, *Q. amara* var. *paniculata* e *Q. amara* var. *grandiflora* (Panamá, Trinidad), são citadas (Tropicos, 2010).

As espécies *Quassia africana*, *Quassia indica* e *Quassia multiflora* também contêm quassinoides semelhantes à *Q. amara* (Simão *et al*., 1991). *Picrasma crenata* (Vell.) Engl., conhecida como quássia-do-brasil ou quássia-da-jamaica, contém quassina e neoquassina, princípios ativos também de *Quassia amara*, e possui os mesmos usos tradicionais (Pereira, 1942; Alonso, 2016).

História da utilização tradicional

Fermin e Haller registraram o uso medicinal de quássia no Suriname em 1714 e 1742, respectivamente; e com base nesta informação, o sueco Rolander procurou o ex-escravo em Suriname chamado Quassi ou Kwasi, que tratava a febre com ela. Em 1756, a planta foi levada para Estocolmo, onde o botânico Lineu, em 1762, criou para ela o gênero *Quassia*. O termo *amara* se refere ao seu sabor amargo (Brown, 1995; Ocampo & Maffioli, 1987).
As propriedades dessa planta foram estudadas em Estocolmo desde 1764. O consumo medicinal de *Quassia* na Europa vem desde o século XVIII, primeiramente na Suécia, em 1756, e difundindo-se depois como planta medicinal por todo o continente (Busbey, 1939; Grenand *et al*., 2004). Tanto Da Matta (1912) como Chernoviz (1996) citam o uso medicinal no Brasil na virada dos séculos XIX/XX. A substância isolada quassina é citada por ambos os autores. Ela foi obtida em forma cristalina por Winckler, em 1835, e caracterizada estruturalmente por Clark e Quassin (1937).
Distribuição geográfica
A família Simaroubaceae tem distribuição pantropical, com a *Quassia amara* distribuindo-se pela América Tropical, desde os 18º de latitude N do México até o sul do estado da Bahia (Amorim *et al*., 2005; Brown, 1995; Gentry, 1993; Holdridge & Poveda, 1975; Pérez, 1990), sendo que a origem biogeográfica da *Quassia amara* não está muito clara, devido a seu cultivo como planta medicinal desde a Antiguidade (Thomas, 1990).

Descrição botânica

Características macroscópicas

Arbusto grande ou arvoreta de 4-7m de altura, dotado de copa estreita e mais ou menos rala; apresenta folhas pinadas, ráquis alado, folíolos oblanceolados, 6-15cm de comprimento, 2,5-3,5cm de largura, de ápice abruptamente acuminado e base atenuada. Inflorescências terminais racemosas espiciformes, flores com cálice 5-lobado, com lobos oblongo-triangulares; corola vistosa vermelho-vivo, glabra com 3,5 a 4,5cm de comprimento, androceu com dez estames, inserido no disco cupuliforme, gineceu apocárpico com ovário glabro, estilete alongado, estigma diminuto, pentassulcado. Fruto drupáceo ovoide, com 1-1,5cm de comprimento e 2,3cm de diâmetro, semente ovada (Berg, 2010).

Características microscópicas

As características anatômicas de *Quassia amara* são comuns à família Simaroubaceae,

tais como: folha hipoestomática, mesófilo dorsiventral, presença de tricomas unicelulares simples, tricomas 2-braços, glândulas multicelulares e cristais de oxalato. As características peculiares à espécie são a presença de esclereídeos filiformes distribuídos em todas as direções no mesofilo, fornecendo-lhe consistência e proteção; tricomas glandulares ovalados divididos em três partes: cabeça, pescoço e pé; tricomas filiformes com células basais secretoras e tricomas simples onde todo o corpo libera óleo (Macedo, Potiguara & Rocha Neto, 2005). A madeira é reconhecida ao microscópio por seus falsos anéis de crescimento anual (bandas de parênquima); apresenta raios medulares formados por uma ou duas filas de células de extensão de 20 a 25 células de largura (Díaz *et al.*, 2006). As análises dos grãos de pólen de *Quassia amara* ao microscópio ótico apontam área polar grande, aberturas tricolporadas, exina semitectada e microrreticulada (Juarez-Jaimes, 1992).

Cultivo e propagação

A tecnologia de propagação e cultivo de *Quassia amara* na Costa Rica foi descrita por Díaz e colaboradores (2006). A tecnologia de propagação e cultivo foi estudada no Brasil, e há relato de cultivo em outros países da América Central e do Sul (Holdridge & Poveda, 1975; Macedo, Potiguara & Rocha Neto, 2005; Morton, 1981; Woodson *et al.*, 1973). Habita em zonas de precipitação elevada (1.500-4.500mm anuais) (Brown, 1995); pode aparecer em terrenos secos ou em terrenos de ribeira onde a umidade é permanente (Villalobos, 1996), sendo favorecida por *habitats* de meia sombra. Encontra-se naturalmente entre o nível do mar e 500m, chegando, excepcionalmente, na Nicarágua, à altitude de 800m (Stevens *et al.*, 2001).

Propriedades organolépticas

A *Quassia amara* é conhecida como a planta mais amarga, embora essa propriedade possa levar a uma confusão no mercado com a *Picrasma excelsa* (Sw.) Planch., a qual é conhecida como quássia-da-jamaica (Henriette's Herbal Homepage, 2015). Os princípios amargos são encontrados em todas as principais partes da planta.

Processos de extração

Tradicional: diversas partes da planta *Quassia amara* têm amplo emprego terapêutico, e seus processos de extração tradicionais podem ser aquosos, como decocção ou infusão, ou ainda hidroalcoólicos, com o intuito de conduzir ao extrato seco, extrato fluido, pó, tintura, elixir, vinho, xarope e licor (Balfour, 1851; Busbey, 1939; Moraes, 2009).

Produtos da indústria e do comércio: quassina, o principal produto cristalino isolado da madeira, tem importância comercial devido às suas propriedades terapêuticas e inseticidas e possivelmente organolépticas. O produto comercial varia conforme a origem. Exemplos citados continham desde 66% quassina e 26% neoquassina até 29% quassina e 37% neoquassina (Dou *et al*., 1996). Existe no mercado a tintura da planta *Quassia vinager*, utilizado no tratamento de pediculose, com base na sua propriedade repelente aos insetos. A tintura também atua como um potente inibidor da formação da quitina (Alcalde & Del Pozo, 2007). A madeira de quássia em pedaços ou pulverizada em sachês e extratos secos tem sido comercializada na Costa Rica – por meio dos endereços quassia@racsa.co.cr e mondaisa@racsa.co.cr –, os extratos secos como fitoterápico digestivo. As associações de *Quassia amara* com outras plantas existem no mercado, entre elas *Lipotrom*, uma formulação fitoterápica contendo: *Aloe ferox* (Aloe), *Quassia amara* (quina), *Cynara scolymus* (alcachofra), *Gentiana lutea* (genciana), *Peumus boldus* (boldo), *Rhamnus purshiana* (cáscara-sagrada), *Solanum paniculatum* (jurubeba) e *Valeriana officinalis* (valeriana); é destinada ao tratamento de insuficiência hepática, como colagoga, laxante e nas perturbações digestivas decorrentes de doenças do fígado (Mello, Mello & Langeloh, 2009).

Ensaios gerais de identidade

Os quassinoides são considerados marcadores taxonômicos da família Simaroubaceae (Polonsky, 1973). São empregados diversos métodos analíticos para a quantificação dos quassinoides, especialmente para quassina e neoquassina. Dentre eles, se destacam: cromatografia de camada fina (CCD), cromatografia líquida de alta resolução (CLAE) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM), descritas em seguida.

Métodos analíticos

Cromatografia em camada delgada: Fernand (2003), empregando CCD com fase móvel clorofórmio-metanol (95:5), separou constituintes químicos da *Quassia amara* (Wagner, Bladt & Zgainski, 1984) com detecção pelo reagente ácido fosfomolíbdico por visualização UV em 254nm, revelando alcaloides (ß-carbolínicos, cantina-6-onas) e quassinoides.

Cromatografia líquida de alta eficiência e espectrometria de massa: para tratamento de malária, leucemia e doenças viróticas, os quassinoides simalikalactona-D e quassimarina devem estar presentes em teores adequados. Para uso como inseticida ou repelente de insetos, a quassina e a neoquassina são os componentes de interesse.

Esses quassinoides podem ser quantificados na mistura complexa presente na planta por CLAE em fase reversa, seguida por comparação dos tempos de retenção e dos sinais de RMN com amostras padrões ou com dados na literatura (Bertani *et al*., 2007; Dou *et al*., 1996; Houël *et al*., 2009). Não foi encontrada metodologia analítica de rotina para quantificar quassimarina, cujas características foram descritas por Kupchan e Streelman (1976). Sarais e colaboradores (2010) desenvolveram um método rápido de cromatografia líquida e espectrometria de massas para quantificar os quassinoides inseticidas presentes em *Quassia amara* (quassina, neoquassina e picrasinosídeo B). Apresentam um método rápido e acurado para a identificação dos quassinoides inseticidas presentes em frutas e vegetais. A extração dos quassinoides é feita com acetonitrila, e estes são separados utilizando coluna Zorbax Eclipse (XDB C8), com eluição isocrática e fase móvel consistindo de água e metanol com 0,1% de ácido fórmico.

Distinção de plantas semelhantes

Quassiae lignum do comércio pode consistir de *Quassia amara* (quássia-do-suriname) ou *Picrasma excelsa* (quássia-da-jamaica), ambos contendo quassina e neoquassina como componentes principais. Uma comparação cromatográfica entre as duas espécies foi realizada com cromatografia líquida alta eficiência e detetor ultravioleta (CLAE-UV) por Nestler, Tittel e Wagner (1980).

Especificações ou limites de pureza

Na ausência de dados na literatura técnica referente especificamente a *Quassia amara*, os limites não podem ser estabelecidos nesse momento. A madeira de *Quassia amara* da Costa Rica continha 0,09-0,17% de quassina e 0,05-0,11% de neoquassina (Villalobos *et al*., 1999).

Os limites de contaminação por metais, poluentes orgânicos, inclusive praguicidas, materiais radioativos, micotoxinas e toxinas bacterianas, organismos microbiológicos, inclusive de fungos e protozoários, insetos e outros artrópodos e invertebrados, solventes etc. e os procedimentos de análise, são descritos no *Guidelines for Assessing Quality*, da *Herbal Medicines* da OMS (WHO, 2007).

Constituintes químicos principais

Quassinoides

Quassina e neoquassina, quassimarina e simalikalactona D, hidroxiquassina, dehidroquassina, isoquassina, paraína, isoparaína, nigacillactona, quassialactol, nor-quassina,

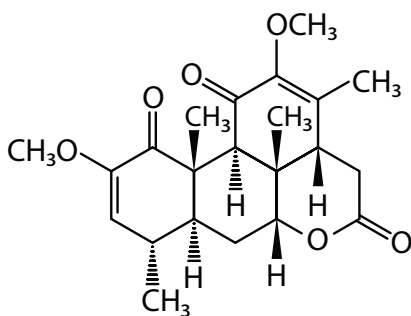
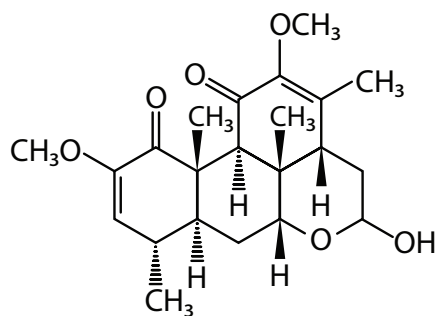
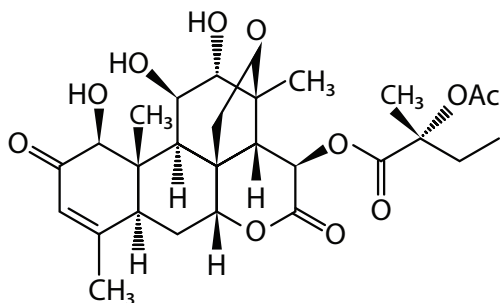
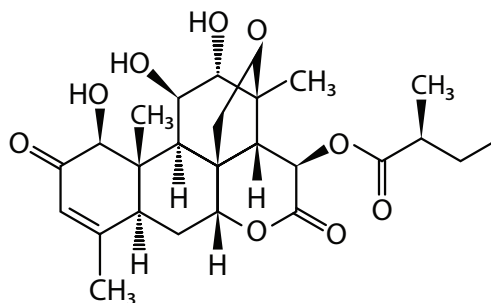
e 12α-hidroxi-13,18-dehidroparaína, 11-acetilparaína, quassinol e quassol A, 18-hidroxiquassina e 14-15-dehidroquassina, 16α-*O*-metilneoquassina, 1-α-*O*-metilquassina (Barbetti *et al.*, 1993; Bertani *et al.*, 2007; Dou *et al.*, 1996; Guo *et al.*, 2005, 2009; Houël *et al.*, 2009).

Alcaloides indólicos
Os derivados da cantina: 3-metilcantina-2,6-diona; 5-hidroxi-3-metil-4-metoxicantina-2,6-diona; 3-metilcantina-5,6-diona; 2-metoxicantina-6-ona; 5-hidroxi-4-metoxicantina-6-ona e 3-N-óxido de 5-hidroxi-4-metoxicantina-6-ona. Os derivados de ß-carbolina: 1-vinil-4,8-dimetoxi-ß-carbolina; 1-metoxicarbonil-ß-carbolina, (Barbetti *et al.*, 1987, 1990, 1993; Njar *et al.*, 1993; Díaz *et al.*, 2006).

Esteroides
Beta-sitosterona, ß-sitosterol, campesterol.

Ácidos alifáticos
Ácido málico.

Ácidos aromáticos
Ácido gálico, ácido gentísico.

Estruturas químicas

Quassina

Neoquassina

Quassimarina

Simalikalactona D

Distribuição na planta

O quassinoide majoritário, quassina, tem um teor médio de 0,10% na madeira de *Quassia amara*, chegando a 0,16% em troncos de maior diâmetro nos exemplares de terrenos úmidos e com apropriada exposição ao sol. Também ocorre em boa concentração no córtex e em menor teor em frutos, flores e folhas de *Quassia amara* (Barbetti *et al*., 1993; Díaz, Ciccio & Ocampo, 2004; Holman, 1940; Robins & Rhodes, 1984; Simão *et al*., 1991; Valenta, 1971).

A neoquassina, que acompanha a quassina nas partes lenhosas de *Quassia amara*, atinge o teor mais elevado em exemplares expostos ao sol e de maior idade. Há semelhança entre material de ocorrência natural com o cultivado (Díaz, Ciccio & Ocampo, 2004; Villalobos *et al*., 1996, 1999). A simalikalactona D e a quassimarina, os componentes principais responsáveis por atividade antimalárica e antineoplásica, estão presentes principalmente nas folhas juvenis e na seiva (Bertani *et al*., 2006; Kupchan & Steelman, 1976). A observação de que a infusão de folhas jovens secas era mais ativa contra a malária nos testes *in vivo* do que nos *in vitro* poderia indicar a sinergia de outras substâncias, talvez metabólitos do hospedeiro, ativas em si ou que facilitam a ação de simalikalactona D (Bertani *et al*., 2007). A quantidade de quassina é também maior nas folhas jovens do que nas de maior idade; e maior também no nervo central e nos pecíolos maduros do que nas lamelas (Robins & Rhodes, 1984).

Usos medicinais

Usos tradicionais

O uso histórico na medicina tradicional foi reportado no século XVIII por Philippe Fermin, um pesquisador holandês no Suriname, mas o seu uso para malária foi divulgado pelo lendário ex-escravo Quassy (ou Kwasi Mukamba, nascido em Gana), cujo nome foi dado ao gênero por Linnaeus (Busbey, 1939). O uso tradicional também se

estende a analgesia, problemas gastrointestinais, inclusive úlcera gástrica, flatulência, diarreia, parasitas intestinais (*Entamoeba histolytica* e *Oxyurus*), desordens do fígado e males da vesícula, inclusive náuseas e manchas da pele causadas por problemas hepáticos, bem como um estimulante de apetite, em cefaleia, tontura, arritmia cardíaca, diabetes, leucemia, como inseticida contra piolhos, em infecções bacterianas, contra anemia e picadas de cobras (Alcalde & Del Pozo, 2007; Cecchini, 1971; Dou *et al.*, 1996; Duke, 1994; Girón *et al.*, 1991; Gupta *et al.*, 1979; Raintree Database, 2016; Segleau, 2001; Toma, 2001; Wilkelman, 1986).
Algumas tribos amazônicas utilizam a planta em banhos contra o sarampo e em lavagem bucal após a extração de dentes (Lorenzi & Matos, 2008).

Emprego do córtex e da madeira: a madeira e o córtex de *Quassia amara* vêm sendo empregadas principalmente na região do Baixo Amazonas, desde longa data, em substituição à casca de *Cinchona* para a malária (Lorenzi & Matos, 2008). Toma (2001) e Toma e colaboradores (2002) registram o uso da decocção das cascas e da madeira como antimicrobiano, analgésico e digestivo. Embora eles também citem o uso dessas partes contra malária, outros autores apontam a infusão das folhas jovens para tal uso (Bertani *et al.*, 2005). Receitas para os usos em afecções gastrointestinais, náuseas e como tônico foram publicadas por Da Matta (1912), Chernoviz (1996) e Grieve (1931). Le Cointe (1934) também registra esses usos medicinais. A infusão das cascas e da madeira é empregada em forma de clister como amebicida e anti-helmíntico (*Entamoeba histolytica* e *Oxyurus*) (Díaz *et al.*, 2006; Núñez-Meléndez, 1975). As tribos indígenas do Caribe nicaraguense utilizam o decocto dos talos como antídoto contra picadas de serpentes (Coe & Anderson, 1996a, 1996b, 1999 e 2005). Na Europa, se preparam vinhos amargos por maceração de uma pequena quantidade de madeira, para combater náuseas (Cecchini, 1971; Díaz *et al.*, 2006). A madeira e o córtex da *Quassia*, macerados em água fria, como infusão ou licor, têm propriedades tônicas e digestivas. O uso da decocção e infusão de madeira e cascas para diabetes é descrito por Holdridge e Poveda (1975) e Lopez Saez e Pérez Soto (2008). A infusão é utilizada em manchas da pele do rosto causadas por problemas hepáticos (Díaz *et al.*, 2006; Segleau, 2001). Na Argentina e na Costa Rica, emprega-se a decocção da madeira e do córtex também para eliminar piolhos do couro cabeludo (Díaz *et al.*, 2006; Ninci, 1991).

Emprego das folhas: na Guiana Francesa, a decocção das folhas frescas vem sendo utilizada como chá digestivo e para o tratamento da malária (Bertani *et al.*, 2005; Mors, Rizzini & Pereira, 2000).

Emprego das raízes: o cozimento da raiz de *Quassia amara* é tônico energético, antitérmico e empregado contra a dispepsia e vômitos espasmódicos (Moraes, 2009).

Usos apoiados em dados clínicos

O controle clínico da pediculose humana por decocção da madeira e do córtex de *Quassia amara* foi comprovado em ensaio clínico, duplo-cego, contra placebo (Ninci, 1991).

Usos escritos em farmacopeias e documentos oficiais

Quassia amara é listada nas Farmacopeias de Egito, França, Japão, Europa, Reino Unido (British Herbal Pharmacopoeia, 1983, 1996) e no Martindale 30ª ed. (Reynolds, 1993).

Outras utilizações

Inseticida natural

A atividade inseticida do caule e das cascas de *Quassia amara* é registrada desde 1884, na Inglaterra, no controle de afídeos e lepidópteros (Prakash & Rao, 1997). Trabalhos subsequentes confirmaram essa propriedade (Grainge & Ahmed, 1988; Cubillo, Sanabria & Hilje, 1995; Le Cointe, 1934), que parece se dever a um processo de autodefesa, pois a madeira não é atacada pelos insetos. A ação é observada também em ácaros, coleópteros, hemípteros, himenópteros, lepidópteros e tissanópteros (Alcalde & Del Pozo, 2007; Inclan, Alvarado & Williams, 2007; Leskinen, Polonsky & Bhatnagar, 1984; Mancebo *et al*., 2000).

Atividade antiofídica

Tradicionalmente, tem sido utilizada na Nicarágua a decocção do córtex da *Quassia amara* como um potente antiofídico e para controlar os vômitos provocados pelas mordidas das cobras (Pérez Soto, 2008).

Farmacologia

Atividade antimalárica

Ajaiyeoba e colaboradores (1999) mostraram que o extrato metanólico das folhas de *Q. amara* a 100-200mg/kg, via oral diariamente, suprimiu *Plasmodium berghei berghei* em camundongos, até o dia 4. No entanto, não houve cura radical dos camundongos tratados, e eles morreram até o dia 16 após infecção. A cloroquina, usada como

controle, também suprimiu o parasito até o dia 4, mas não demonstrou a recidiva observada com o extrato.
Com base em resultados prévios (Bertani *et al.*, 2005, 2006) na Guiana Francesa, Bertani e colaboradores (2007) administraram, por via oral, infusos de folhas jovens frescas de *Quassia amara* a 0,5ml, contendo 2,3μg de simalikalactona D, duas vezes ao dia, durante quatro dias, a camundongos infectados por *Plasmodium yoelli yoelli*. Ao mesmo tempo, analisaram os extratos pelo teor de simalikalactona D (Cabral, McChesney & Milhous, 1993), mostrando que as folhas jovens secas continham apenas 1% do conteúdo de simalikalactona das folhas jovens frescas, tornando muito mais alta a dose necessária para suprimir a parasitemia. Outros grupos foram tratados com infusos de folhas maduras, que também continham pouca simalikalactona e se mostraram menos ativos. O resultado permitiu concluir que a simalikalactona era o componente antimalárico mais importante, mas não excluiu a presença de outras substâncias no extrato que contribuíssem para essa atividade. Os trabalhos também demonstraram, em culturas de *Plasmodium falciparum*, uma alta atividade de infusos das folhas jovens frescas, aquelas que tinham o maior teor de simalikalactona-D.

Atividade anti-inflamatória
Um extrato metanólico de *Quassia amara* (parte não especificada) inibiu a secreção de interleucina IL-1β e IL-12 e impediu a translocação de NF-κB mediada por lipopolissacarídeo (LPS) em macrófagos murinos, indicando um potencial anti-inflamatório (Verma *et al.*, 2010; ver, no entanto, Bhattacharjee *et al.*, 2009, a seguir).

Atividade anti-helmíntica
Uma decocção da madeira em forma de supositório ou clister foi usada clinicamente para controlar *Oxyurus* e outros helmintos intestinais e por via oral, na expulsão de *Entamoeba histolytica*, esta última atividade atribuída à quassina (Coe & Anderson, 1996a, 1996b, 1999; Harris & Phillipson, 1982; Martínez, 1992; Ocampo & Maffioli, 1987).

Atividade antibacteriana
O extrato apolar (diclorometano) das cascas de *Quassia amara* apresentou um valor de concentração inibitória mínima (CIM) de 62,5μg/ml, utilizando a técnica do *Microplate Alamar Blue Assay* (MABA) contra *Mycobacterium fortuitum*, sendo o mais ativo de 26 extratos de plantas oriundas principalmente do cerrado, examinadas por Arantes e colaboradores (2005).

Motilidade intestinal
Badilla e colaboradores (1998) mostraram que doses de 250, 500 e 1000mg/kg do extrato bruto da madeira seca de *Quassia amara* produziram um aumento do trânsito intestinal dependente da dose.

Atividade antiulcerogênica
Badilla e colaboradores (1998) também mostraram em ratos atividade antiulcerogênica do extrato da madeira liofilizado, pelo modelo de indução de úlceras por aplicação de indometacina (10mg/kg, via subcutânea). A atividade efetiva se observou a doses de 1000 a 1500mg/kg em contraste com o controle positivo ranitidina, ativa a 50mg/kg.

Atividade antileucêmica
A seiva das folhas de *Quassia amara* mostrou atividade contra o tumor experimental de leucemia linfática (P388) em camundongos e em cultura de células do carcinoma humano KB. Os principais componentes responsáveis pela atividade foram identificados como: quassimarina e simalikalactona-D (Kupchan & Streelman, 1976). O efeito inibidor da síntese de DNA e proteínas em Rous sarcoma vírus, exibido por vários quassinoides, sem afetar células normais, é ilustrado também pelo estudo de Pierre e colaboradores (1980).

Atividade antileishmania e estimuladora do sistema imune
Na dose de 25μg/ml (64,36μM), a quassina mostrou baixa citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos, mas controlou a *Leishmania donovani* neles instalada. *L. donovani* exerce o seu efeito patogênico pela inibição da produção de óxido nítrico nos macrófagos infectados. Quassina reverte esse efeito, estimulando a produção de NO e também estimulando citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF-α e IL-12 (Bhattacharjee *et al*., 2009).

Efeito sobre o sono induzido por barbitúricos
Barros, Lapa e Tanae (2009) mostraram que os extratos aquoso, butanólico e frações semipurificadas das folhas secas de *Quassia amara* L. aumentaram a duração do sono barbitúrico, a fração butanólica sendo dez vezes mais potente que o extrato aquoso. O efeito seria devido à interação dos extratos com enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo dos barbitúricos.

Atividade hormonal e ação antifertilidade
O extrato metanólico do caule de *Q. amara* inibe a secreção de testosterona, tanto

basal como estimulada pelo hormônio luteinizante (LH) em células Leydig de ratos. Os ensaios *in vivo* mostraram que o extrato administrado na água de beber, em doses entre 100 e 2000 mg/kg, causou uma redução do peso de testículos, epidídimo e vaso seminal. As contagens de esperma e níveis do hormônios LH e FSH foram reduzidas. *Quassia amara* assim exibe atividade antifertilidade que, entre 2-metoxicantin-6-ona e quassina isoladas desse extrato, foi relacionada com a quassina. O efeito é reversível, com a fertilidade sendo recuperada em oito semanas pós-tratamento (Njar *et al.*, 1995; Raji & Bolarinwa, 1997).

Atividade antiviral

Apers e colaboradores (2002) mostraram que simalikalactona-D, isolada das raízes de *Quassia africana* Baill., é responsável pela alta atividade contra os vírus *Herpes simplex*, *Semliki forest*, *Coxsackie* e *Vesicular stomatitis.* A quassina não demonstrou tal atividade.

Abdel-Malek e colaboradores (1996) mostraram que o extrato aquoso da casca de *Quassia amara* tem atividade inibitória *in vitro* contra o vírus HIV em células linfoblastoides MT-2, com um índice terapêutico acima de 25.

Toxicologia

Ensaios experimentais em animais

Casca: Arantes (2009) avaliou a toxicidade oral aguda e em médio prazo (noventa dias) do extrato diclorometânico das cascas de *Q. amara* segundo protocolos da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (Organisation for Economic Cooperation and Development/OECD). Na avaliação da toxicidade aguda, o extrato foi administrado por gavagem em forma de solução aquosa homogeneizada com Tween 80, nas concentrações de 200, 400 e 800μg/ml. Para os ensaios de toxicidade a médio prazo, o extrato foi administrado na água de beber. Os efeitos sobre o aspecto (pelo, pele, lacrimação, piloerecção) e comportamento (tremores) foram observados a 30 min, uma, duas, quatro, oito e 24 horas, não ocorrendo nenhum desvio nos animais controles que receberam somente água, exceto uma irritabilidade em 30% nos animais com maior dosagem. O perfil bioquímico do sangue – alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transferase (γ-GT), fosfatase alcalina (ALP), bilirrubina, ureia, creatinina, tempo de protrombina – registrou um aumento discreto de ureia e creatinina. Nas ratas fêmeas, houve uma alteração nas doses mais altas de ALT e γ-GT. O perfil hematológico dos ratos (machos e fêmeas) não mostrou nenhuma alteração. As observações macroscópicas dos órgãos, como

coração, pulmão, baço, rim e fígado, não apresentaram qualquer alteração visível. No estudo de toxicidade oral aguda, na dose de 5000mg/kg não houve nenhuma morte.

Madeira: García-González e colaboradores (1997) não observaram qualquer indicação de toxicidade aguda com extrato aquoso da madeira de *Quassia amara* em camundongos, com doses orais de 500 e 1000mg/kg/dia, durante nove dias, mas foi observado um aumento da mobilidade intestinal, discreta a 500mg/kg e significante a 1000mg/kg.

Folha: Barros, Lapa & Tanae (2009) mostraram que a administração do extrato aquoso das folhas secas (1000mg/kg, via oral) não alterou o comportamento de camundongos, mas aumentou a duração do sono barbitúrico. O consumo de decocção de folhas frescas de *Q. amara* não demonstrou resultado tóxico (Bertani *et al*., 2005).

Droga associada: Mello, Mello e Langeloh (2009) desenvolveram um estudo pré-clínico da formulação *Lipotrom*, contendo *Aloe ferox* (Aloe), *Quassia amara* (quina), *Cynara scolymus* (alcachofra), *Gentiana lutea* (genciana), *Peumus boldus* (boldo), *Rhamnus purshiana* (cáscara-sagrada), *Solanum paniculatum* (jurubeba) e *Valeriana officinalis* (valeriana), no qual foram investigados os efeitos toxicológicos quando administrados por via oral (44 dias) em ratas Wistar, durante a prenhez e a lactação e em coelhos machos *Nova Zelândia* durante trinta dias. As dosagens administradas foram dez vezes as preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos. No estudo, foram avaliados os seguintes sinais: deambulação, comportamento, sonolência, alterações de ritmo e frequência respiratória. A formulação fitoterápica não apresentou efeitos tóxicos na gestação e lactação e foi considerada relativamente inócua. O uso tópico no couro cabeludo contra piolhos não demonstrou efeito adverso (Newall, Anderson & Phillipson, 1996).

Ensaio clínico

Um ensaio clínico simples foi conduzido com um fitoterápico (Quassia da Lisan S.A., Costa Rica) derivado de *Quassia amara* (provavelmente da casca, solvente não especificado) em sessenta voluntários, faixa etária de 15-60 anos, com dispepsia. Destes, um grupo cuja dispepsia derivava de consumo de álcool recebeu extrato padronizado em forma de um comprimido, três vezes ao dia, durante cinco dias (dose não especificada). O outro grupo com dispepsia de diferente origem recebeu o mesmo tratamento, contudo durante trinta dias. Os sintomas como dor epigástrica, hiperacidez, diarreia e constipação desapareceram em aproximadamente metade dos pacientes e diminuíram nos demais (ICS-Unido, 2010).

Precauções

Em doses normais (1g/dia, via oral em ratas), nenhum efeito adverso foi observado, mas altas dosagens do extrato do caule e das sementes produzem vômitos, irritação da mucosa gástrica (Alonso, 2004; Cáceres, 1996; Cañigueral, Vilá & Wichtl, 1998). Se for ingerida em excesso, pode causar depressão (Segleau, 2001).
A quássia é contraindicada para mulheres durante o período menstrual, porque produz cólicas uterinas (Manfred, 1947; Newall, Anderson & Phillipson, 1996; Ocampo & Mafioli, 1987).

Interações com drogas
As altas dosagens podem interferir quando associadas a drogas para tratamentos cardíacos e anticoagulantes (Alonso, 2004; Newall, Anderson & Phillipson, 1996).

Efeitos sobre a fertilidade
Conforme citado, o extrato metanólico do caule, administrado na água de beber, reduziu a fertilidade de ratos machos. A quassina foi demonstrada ser o principal responsável por esse efeito (Raji & Bolarinwa, 1997).

Gravidez: não é recomendado a gestantes (Alonso, 2004; Cáceres, 1996; Newall *et al.*, 1996).

Efeitos sobre a lactação
Está contraindicado para mulheres em fase de aleitamento (Cáceres, 1996; Newall, Anderson & Phillipson, 1996).

Uso pediátrico: não é recomendado para crianças (Cáceres, 1996; Newall, Anderson & Phillipson, 1996).

Formas de dosagem

Madeira seca: infusão: 0,5g madeira finamente cortada em água fervente durante 10-15min e a uma xícara da infusão ingerida trinta minutos antes das refeições (Wichtl, 2002).

Usos maceração: 2-7g/dia, distribuídos em 2-3x/dia, do extrato fluido (1-2g/dia) e da tintura (1,5g em 50-70% etanol) são citados; mas detalhes precisos das doses dessas preparações não foram localizados (Cáceres, 1996; Newall, Anderson & Phillipson, 1996).

Posologia em uso popular

Decocção: duas colheres (sopa) de *cascas picadas* em um litro de água por 15 minutos. Tomar duas xícaras de chá ao dia (Plantamed database). Bertani e colaboradores (2005) observaram o uso de 100g de caule em 800ml de água, fervendo por 15 min. e deixando esfriar.

Infusão: meia colherada (chá) de pó da *madeira* em uma xícara de água fervente, ingerida dez a 15 minutos antes das refeições ou durante (Raintree Database, 2016). Alternativamente, seis colheres (sopa) de folhas picadas em um litro de água fervente (ver também Bertani *et al.*, 2005, 2007). Nota-se que, embora o teor de simalikalactona-D, o quassinoide mais ativo contra malária, fosse maior em folhas jovens frescas, a melhor atividade antimalarial foi encontrada na infusão de folhas jovens previamente dessecadas, aparentemente em razão da presença de substâncias nesse preparo que exercem sinergia sobre a simalikalactona (Bertani *et al.*, 2007).

Maceração a frio: duas colheres (chá) de madeira picotada ou em pó são deixadas em água fria uma noite e bebidas para eliminar parasitos internos, cálculos na vesícula e problemas de digestão. A mesma maceração pode ser aplicada topicamente na pele ou no couro cabeludo para eliminar ectoparasitos (Raintree Database, 2016).

Uso externo: banhos nos casos de sarampo (Plantamed database).

Regulamentações

Na Europa, a quassina é permitida com um limite máximo de 5mg/kg em produtos alimentícios, sendo permitido até 10mg/kg em confeitarias e 50mg/kg em bebidas alcoólicas (European Commission, 2002; Newall, Anderson & Phillipson, 1996). Nos Estados Unidos, *Quassia* (de *Picrasma excelsa* ou *Quassia amara*) é considerada de uso seguro em alimentos, segundo a lista do Food and Drug Administration (FDA) *Generally Regarded as Safe Status* (GRAS 172.510) (ICS-Unido, 2010). Nas bebidas não alcoólicas, o limite permitido é de 71,8ppm (Leung & Foster, 1996). Na homeopatia, segundo a Consulta Pública n. 85, de 2002, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), não há restrição aplicável para essa droga.

REFERÊNCIAS

ABDEL-MALEK, S. *et al*. Drug leads from the Kallawaya herbalists of Bolivia. 1. Background, rationale, protocol and anti-HIV activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 50: 157-166, 1996.

AJAIYEOBA, E. O. *et al*. *In vivo* antimalarial activities of *Quassia amara* and *Quassia undulata* plant extracts in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 67: 321-325, 1999.

ALCALDE, M. T. & DEL POZO, A. Vinagre de quassia como tratamiento cosmético natural contra los piojos, Farmácia práctica. Formación Permanente en Dermofarmacia. *Offarm*, Barcelona, 2007. p. 132-133.

ALONSO, J. *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. 1. ed. Buenos Aires: Editorial Corpus, 2004.

ALONSO, J. *Tratado de Fitofármacos e Neutracêuticos.* São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

AMORIM, A. M. *et al*. The vascular plants of a forest fragment in southern Bahia, Brazil. *SIDA Contributions to Botany*, 21: 1.726-1.752, 2005.

APERS, S. et al. Antiviral activity of simalikalactone D, a quassinoid from Quassia Africana. Planta Medica, 68: 20-24, 2002.

ARANTES, V. P. *Avaliação Pré-Clínica de Extratos Vegetais de Plantas do Cerrado Brasileiro com Atividade Antimicobacteriana*, 2009. Tese de Doutorado, Araraquara: Universidade Estadual de Paulista.

ARANTES, V. P. *et al*. Plantas do Cerrado brasileiro com atividade contra *Mycobacterium fortuitum*. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 26: 195-198, 2005.

BADILLA, B. *et al*. Actividad gastroinstestinal del extracto acuoso bruto de *Quassia amara* (Simaroubaceae). *Revista de Biologia Tropical*, 46: 203-210, 1998.

BALFOUR, J. H. *Manual of Botany, Introduction to the Study of the Structure, Physiology and Classification of Plants*. 2. ed. Glasgow: John Joseph Griffin and Co., 1851.

BARBETTI, P. *et al*. Indole alkaloids from *Quassia amara*. *Planta Medica*, 53: 289-290, 1987.

BARBETTI, P. *et al.* New canthin-6-one alkaloids from *Quassia amara*. *Planta Medica*, 56: 216-217, 1990.

BARBETTI, P. *et al*. Quassinoids from *Quassia amara*. *Phytochemistry*, 32: 1.007-1.013, 1993.

BARROS, J. S.; LAPA, A. J. & TANAE, M. M. *Avaliação da atividade farmacológica, in vitro, da fração butanólica de* Quassia amara *L (Simaroubaceae)*, 2009. *In*: REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 61, Manaus.

BERG, M. E. *Plantas Medicinais na Amazônia: contribuição ao seu conhecimento sistemático*. 3. ed. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, 2010.

BERTANI, S. *et al*. Evaluation of French Guiana traditional antimalarial remedies. *Journal of Ethnopharmacology*, 98: 45-54, 2005.

BERTANI, S. *et al*. Simalikalactone D is responsible for the antimalarial properties of an Amazonian traditional remedy use made with *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 108: 155-157, 2006.

BERTANI, S. *et al*. *Quassia amara* L. (Simaroubaceae) leaf tea: effect of the growing stage and desiccation status on the antimalarial activity of a traditional preparation. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 40-42, 2007.

BHATTACHARJEE, S. *et al*. Quassin alters the immunological patters of murine macrophages through generation of nitric oxide to exert antileishmanial activity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63: 317-324, 2009.

BRITISH Herbal Pharmacopoeia. Bristol: British Herbal Medicine Association, 1983.

BRITISH Herbal Pharmacopoeia. Bristol: British Herbal Medicine Association, 1996.

BROWN, N. R. *The Autoecology and Agroforestry Potential of the Bitterwood tree Quassia amara L. ex Blom (Simaroubaceae)*, 1995. Thesis PhD, Cornell: Cornell University.

BUSBEY, R. L. *A Bibliography of Quassia*. Washington: U.S. Dept. of Agriculture, Bureau of Entomology and Plant Quarantine, 1939.

CABRAL, J. A.; MCCHESNEY, J. D. & MILHOUS, W. K. A new antimalarial quassinoid from *Simaba guianensis*. *Journal of Natural Products*, 56: 1.954-1.961, 1993.

CÁCERES, A. *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Guatemala: Editora Universitaria San Carlos de Guatemala, 1996.

CAÑIGUERAL, S.; VILÁ, R. & WICHTL, M. *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana: manual para farmacéuticos e médicos*. Milano: Oemf International, 1998.

CECCHINI, T. *Enciclopedia de las Hierbas y de las Plantas Medicinales*. Barcelona: Vecchi, 1971.

CHERNOVIZ, P. L. N. *A Grande Farmacopeia Brasileira*. 19. ed. Belo Horizonte: Itatiaia, 1996.

CLARK, E. P. Quassin. I. The preparation and purification of quassin and neoquassin, with information concerning their molecular formulas. *Journal American Chemical Society*, 59: 927-931, 1937.

COE, F. G. & ANDERSON, G. J. Ethnobotany of the Garífuna of Eastern Nicaragua. *Economical Botany*, 50: 71-107, 1996a.

COE, F. G. & ANDERSON, G. J. Screening of medicinal plants used by the Garífuna of Eastern Nicaragua for bioactive compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 53: 29-50, 1996b.

COE, F. G. & ANDERSON, G. J. Ethnobotany of the Sumu (Ulwa) of Souteastern Nicaragua and comparisons with Miskitu plant lore. *Economy Botany*, 53: 363-386, 1999.

COE, F. G. & ANDERSON, G. J. Snakebite ethnopharmacopoeia of eastern Nicaragua. *Journal of Ethnopharmacology*, 96: 303-323, 2005.

CUBILLO, D.; SANABRIA, G. & HILJE, L. Efecto de un extracto de *Quassia amara* sobre la mosca blanca. *In*: OCAMPO, R. (ed.). *Potencial de Quassia Amara como Insecticida Natural*. Cartago: Actas Catie, 1995.

DA MATTA, A. A. *Flora Médica Brasiliense*. reimp. Manaus: Valer, 1912.

DÍAZ, R.; CICCIO, J. F. & OCAMPO, R. Domesticación de recursos naturales nativos em condiciones agroecológicas en el trópico húmedo em el Caribe de Costa Rica. *In*: CANUTO, J. C. & COSTABEBER, J. A. (ed.). *Agroecologia: conquistando a soberania alimentar*. Pelotas: Embrapa Clima Temperado, 2004.

DÍAZ, R. *et al*. Domesticación y Fitoquímica de *Quassia amara* (Simaroubaceae) em el trópico húmedo de Costa Rica. *Lankesteriana*, 6: 49-64, 2006.

DOU, J. *et al.* Qualitative and quantitative high performance liquid chromatographic analysis of quassinoids in Simaroubaceae plants. *Phytochemical Analysis*, 7: 192-200, 1996.

DUKE, J. A. *Amazonian Ethnobotanical Dictionary*. Boca Raton: CRC Press, 1994.

EUROPEAN COMMISSION. The Scientific Committee on Food. SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/29 Opinion of the Scientific Committee on Food on quassin, 25 July 2002. Disponível em: <https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/fs_food-improvement-agents_flavourings-out134.pdf>. Acesso em: 4 jul. 2022.

FERNAND, V. E. *Initial Characterization of Crude Extracts from Phyllanthus amarus Schum. & Thonn. and Quassia amara L. UsingNormal Phase Thin Layer Chromatography*, 2003. Master Thesis, Louisiana: Louisiana St. University.

GARCÍA-GONZÁLEZ, M.; GONZÁLEZ CAMACHO, S. M. & PAZOS SANOU, L. Pharmacologic activity of the aqueous wood extract from Quassia amara (Simaroubaceae) on albino rats and mice. Revista de Biologia Tropica, 44-45: 47-50, 1997.

GENTRY, A. H. *A field guide to the families and genera of woody plants of northwest South America* (Colombia, Ecuador, Peru). Washington: Conservation International, 1993.

GIRÓN, L. M. *et al*. Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. *Journal of Ethnopharmacology*, 34: 173-187, 1991.

GRAINGE, M. & AHMED, S. *Handbook of Plants with Pest-Control Properties*. New York: John Wiley & Sons, 1988.

GRANDTNER, M. M. *Elsevier's Dictionary of Trees.* v. 1. Amsterdam: Elsevier, 2005.

GRENAND, P. *et al*. *Pharmacopées Traditionelles en Guayane*. Paris: IRD Editions, 2004.

GRIEVE, M. *A Modern Herbal.* New York: Harcourt, 1931.

GUO, Z. *et al*. Biologically active quassinoids and their chemistry: potential leads for drug design. *Current Medicinal Chemistry*, 12: 173-190, 2005.

GUO, Z. *et al*. Biologically active quassinoids and their chemistry: potential leads for drug design. *Frontiers in Medicinal Chemistry*, 4: 285-308, 2009.

GUPTA, M. P. *et al*. Ethnopharmacognostic observations on Panamanian medicinal plants. Part. I. *Quarterly Journal of Crude Drug Research*, 17: 115-130, 1979.

HARRIS, A. & PHILLIPSON, J. Cytotoxic and amoebicidal compounds from *Picramnia excelsa*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 34: 43, 1982.

HENRIETTE'S HERBAL. Site. Disponível em: <www.henriettes-herb.com/eclectic/usdisp/picrasma-exce.html>. Acesso em: 19 nov. 2015.

HOLDRIDGE, L. R. & POVEDA, L. J. *Árboles de Costa Rica*. *I. Palmas, otras monocotiledóneas arbóreas y árboles con hojas compuestas o lobuladas.* San José: Centro Científico Tropical, 1975.

HOLMAN, H. J. *A Survey of Insecticide Materials of Vegetable Origin*. London: Imperial Institute, 1940.

HOUËL, E. *et al*. Quassinoid constituents of *Quassia amara* L. leaf herbal tea: impact on its antimalarial activity and cytotoxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, 126: 114-118, 2009.

INCLAN, D. J.; ALVARADO, E.; WILLIAMS, R. N. Evaluación de cuatro insecticidas naturales para el control de tecla, *Strymon megarus* (Godart) (Lepidóptera: Lycaenidae), en el cultivo de pina. *Tierra Tropical*, 3: 199-210, 2007.

INTERNATIONAL CENTRE FOR SCIENCE AND HIGH TECHNOLOGY (ICS-UNIDO). Medicinal and aromatic plants. Disponível em: <http://portal.ics.tr

ieste.it/MAPs/MedicinalPlants_Plant.aspx?id=650>. Acesso em: 10 set. 2010.

JUAREZ-JAIMES, V. *Flora Palinológica de Guerrero: Simaroubaceae*. v. 2. México: Unam, 1992.

KUPCHAN, S. M. & STREELMAN, D. R. Quassimarin, a new antileukemic quassinoid from *Quassia amara*. *Journal of Organic Chemistry*, 41: 3.481-3.482, 1976.

LE COINTE, P. *A Amazônia Brasileira*. v. 3, Árvores e Plantas Úteis. Belém: Livraria Clássica, 1934.

LESKINEN, V.; POLONSKY, J. & BHATNAGAR, S. Antifeedant activity of quassinoids. *Journal of Chemical Ecology*, 10: 1.497-1.507, 1984.

LEUNG, A. Y. & FOSTER, S. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in Foods, Drugs and Cosmetics*. 2. ed. New York: Wiley, 1996.

LOPEZ SAEZ, J. A. & PÉREZ SOTO, J. Etnofarmacología y actividad biológica de *Quassia amara* (Simaroubaceae): Estado de la cuestión. *Boletin Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 7: 234-246, 2008.

LORENZI, H. E. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil.* 2. ed. São Paulo: Instituto Plantarum, Nova Odessa, 2008.

MACEDO, E. G.; POTIGUARA, R. C. V. & ROCHA NETO, O. Anatomia foliar de *Quassia amara* L. (Simaroubaceae), uma espécie medicinal e inseticida. *Boletim do Museu Paraense Emilio Goeldi*. Ser. *Ciências Naturais*, 1: 9-18, 2005.

MANCEBO, F. *et al*. Antifeedant activity of *Quassia amara* (Simaroubaceae) extracts on *Hypsipyla grandella* (Lepidoptera: Pyralidae) larvae. *Crop Protection*, 19: 301-305, 2000.

MANFRED, L. *7.000 Recetas Botânicas à Base de 1.300 Plantas Medicinales Americanas*. Buenos Aires: Kier, 1947.

MARTÍNEZ, N. *Las Plantas Medicinales de México*. México: Botas, 1992.

MELLO, J. R. B.; MELLO, F. B. & LANGELOH, A. Toxicidade pré-clínica de fitoterápico contendo *Aloe ferox*, *Quassia amara*, *Cynara scolymus*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *Rhamnus purshiana*, *Solanum paniculatum* e *Valeriana officinalis*. *Latin American Journal of Pharmacy*, 28: 183-191, 2009.

MORAES, M. *Phytographia ou Botanica Brasileira Applicada à Medicina, às Artes e à Industria*. Rio de Janeiro: B. L. Garnier, BiblioBazaar, LLC, 2009.

MORS, W. B.; RIZZINI, C. T. & PEREIRA, N. A. *Medicinal Plants of Brazil.* Algonac, Michigan: Reference Publications, 2000.

MORTON, J. F. *Atlas of Medicinal Plants of Middle America*. Springfield: Charles C. Thomas Publisher, 1981.

NESTLER, T.; TITTEL, G. & WAGNER, H. Quantitative Bestimmung der Bitter-Quassinoide von *Quassia amara* und *Picrasma excelsa*. *Planta Medica*, 38: 204-213, 1980.

NEWALL, C. A.; ANDERSON, L. A. & PHILLIPSON, J. D. *Herbal Medicines: a guide for healthcare professionals*. London: The Pharmaceutical Press, 1996.

NINCI, M. E. Prophylaxis and treatment of pediculosis with *Quassia amara*. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Córdoba)*, 49: 27-31, 1991.

NJAR, V. C. *et al*. 2-methoxycanthin-6-one: a new alkaloid from the stem wood of *Quassia amara*. *Planta Medica*, 59: 259-261, 1993.

NJAR, V. C. *et al*. Antifertility activity of *Quassia amara*: quassin inhibits the steroidogenesis in rat Leydig cells *in vitro*. *Planta Medica*, 61: 180-182, 1995.

NÚÑEZ-MELÉNDEZ, E. *Plantas Medicinales de Costa Rica y su Folclore*. San José: Editora Universitária Costa Rica, 1975.

OCAMPO, R. & MAFFIOLI, A. *El Uso de Algunas Plantas Medicinales en Costa Rica*. v. 1. San José: Litografia e Imprenta Lil., 1987.

PEREIRA, J. *The Elements of Materia Medica*. London: Longmans, 1842. p. 391-394.

PÉREZ, E. *Plantas Útiles de Colombia*. Medellín: Victor Hugo, 1990.

PÉREZ SOTO, J. *Conocimientos y Usos Etnobotánicos Acerca de Plantas con Potencial Medicinal de la Comunidad de Tilgue (Isla de Ometepe, Departamento de Rivas, Nicarágua)*, 2008. Monografia de Licenciatura, Managua: Universidad Nacional Autónoma da Nicarágua.

PIERRE, A. *et al*. Structural requirements of quassinoids for the inhibition of cell transformation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 93: 675-686, 1980.

PITTIER, H. *Plantas usuales de Costa Rica*. San José: Costa Rica, 1978.

PLANTAMED DATABASE. Site. Disponível em: <www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Quassia_amara.htm>. Acesso em: 28 jul. 2016.

POLONSKY, J. Quassinoid bitter principles. *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, 30: 101-150, 1973.

PRAKASH, A. & RAO, J. *Botanical Pesticides in Agriculture*. Boca Raton: CRC Press Inc., 1997.

RAINTREE DATABASE. Site. Disponível em: <www.rain-tree.com/amargo.htm#.V1cpCXr0-OI>. Acesso em: 27 jul. 2016.

RAJI, Y. & BOLARINWA, A. F. Antifertility activity of *Quassia amara* in male rats – *in vivo* study. *Life Science*, 61: 1.067-1.074, 1997.

REYNOLDS, J. E. F. *The Extra Pharmacopoeia*. 30. ed. London: The Pharmaceutical Press, Martindale, 1993.

ROBINS, R. J. & RHODES, M. J. C. High-perfomance liquid chromatographic methods for the analysis and purification of quassinoids from *Quassia amara* L. *Journal of Chromatography*, 283: 436-440, 1984.

SARAIS, G. *et al*. Liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometric determination of quassin and neoquassin in fruits and vegetables. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58: 2.807-2.811, 2010.

SEGLEAU, J. *Plantas Medicinales en el Trópico Húmedo.* San José: Guayacán, 2001.

SIMÃO, S. M. *et al*. Chemogeographical evolution of quassinoids in Simaroubaceae. *Phytochesmistry*, 30: 853-865, 1991.

STEVENS, W. D. *et al*. *Flora de Nicarágua*. v. 85, tomos I, II y III. St. Louis Missouri: Missouri Botanical Garden Press, 2001.

THOMAS, W. W. The American genera of Simaroubaceae and their distribution. *Acta Botanica Brasilica*, 4: 11-18, 1990.

TOMA, W. *Atividade Analgésica e Antiulcerogênica de Quatro Extratos de Diferentes Polaridades Obtidos a Partir das Cascas de Quassia amara L.*, 2001. Dissertação de Mestrado, Campinas: Universidade Estadual de Campinas.

TOMA, W. *et al*. Antiulcerogenic activity of four extracts obtained from the bark wood of *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25: 1.151-1.155, 2002.

TROPICOS. Missouri Botanical Garden. Disponível em: <www.tropicos.org/Name/29400117>. Acesso em: 12 ago. 2010.

VALENTA, Z. Ryanodine and quassin. *In*: INTERNATIONAL TOPAC CONGRESS OF PESTICIDE CHEMISTRY, 1971, Tel-Aviv, Pesticide Chemistry Proceedings.

VERMA, N. *et al*. Evaluation of inhibitory activities of plant extracts on production of LPS-stimulated pro-inflammatory mediators in J774 murine macrophages. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 336: 127-135, 2010.

VILLALOBOS, R. Caracterización de la distribución de una planta medicinal (*Quassia amara*) como base para su manejo técnico. *In*: CONGRESSO NACIONAL AGRONÔMICO, 10, San José. *Anais...* San Jose: Euned, 1996. v. I

VILLALOBOS, R. *et al*. Variations in the quassin and neoquassin content in *Quassia amara* (Simaroubaceae) in Costa Rica. Ecological and management implications. *Acta Horticulturae*, 502: 369-375, 1999.

WAGNER, H.; BLADT, S. & ZGAINSKI, E. M. *Plant Drug Analysis*. Berlin: Springer, 1984.

WICHTL, M. *Teedrogen und Phytopharmaka.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlags Gesellschaft, 2002.

WILKELMAN, M. Frequently used medicinal plants in Baja California Norte. *Journal of Ethnopharmacology*, 18: 109-131, 1986.

WOODSON, R. E.; SCHERY R. W. & PORTER, D. M. Flora of Panama. Part VI. Family 90. Simaroubaceae. *Annais Missouri Botanical Garden*, 60: 23-39, 1973.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues*. Geneva: WHO, 2007.

Schinus terebinthifolius Raddi - **Aroeira**
Anacardiaceae

Schinus terebinthifolius
Raddi

Palavras-chave: *Schinus terebinthifolius*; aroeira; desinfecção vaginal e bucal; cicatrização.
Keywords: *Schinus terebinthifolius*; vaginal and mouth disinfectant; healing agent.

Parte utilizada

Há cinco derivados da planta em uso medicinal:
1. Extrato da entrecasca do caule.
2. Extrato das folhas.
3. Óleo essencial das folhas.
4. Extrato do fruto.
5. Óleo essencial do fruto.

Embora os extratos de folhas e frutos possam incorporar os óleos, o inverso não é verdade; as diversas partes e os derivados da planta devem ser tratados como entidades distintas.

Sinonímia

Schinus terebinthifolia var. *raddiana* Engl., *Schinus terebinthifolia* var. *damaziana* Beauverd, *Schinus mucronulata* Mart., *Schinus mellisii* Engl. (Lorenzi & Matos, 2008).

Nomes comuns

Aroeira-da-praia, aroeira, aroeira-vermelha, pimenta-rosa, cambuí, (American, Mexican or Brazilian) *pepper tree* (Hocking, 1997; Lorenzi & Matos, 2008).

Variedades e espécies correlatas

Schinus molle L., que partilha com *S. terebinthifolius* alguns dos nomes vulgares desta, e *Schinus lenticifolius* Marchand ocorrem na região sul do país; no caso de *S. molle*, nos países andinos. Possuem frutos semelhantes aos de *S. terebinthifolius.* As aplicações medicinais das três espécies são semelhantes, e *S. molle* é também usada em alimentos como uma variedade de pimenta-do-reino. A morfologia das folhas permite a distinção entre as espécies (Lorenzi & Matos, 2008).

História da utilização tradicional

Schinus terebinthifolius foi mencionado por diversos naturalistas que estiveram no Brasil ao longo do tempo, como Piso, Martius, Saint Hilaire, Burmeister e Burton (Alves, 2010, 2013; Brandão *et al*., 2008). A primeira citação com nome indígena como medicinal foi feita pelo holandês Willem Piso, médico do Conde Maurício de Nassau,

que esteve no país entre 1637-1644, durante a tentativa de colonização do Nordeste pela Holanda (Alves, 2010, 2013; Brandão *et al*., 2008). Martius (1854) observa que o pau-brasil (*Caesalpinia echinata*), um "remédio adstringente, corroborante e secante"; "reduzido a pó finíssimo e misturado com o das folhas da aroeira, é ótimo para fortificar as gengivas" (Martius, 1854).

Trinta e cinco anos depois de Martius, Theodoro Peckolt produziu um longo trabalho sobre essa espécie para o Congresso Médico Brasileiro de 1889. Peckolt apresenta nesse trabalho uma descrição botânica detalhada da planta e uma análise química das suas folhas, cascas e frutos. A partir das folhas ele isolou o ácido *schinico* e a picrosquinina; da casca e dos frutos, a *esquinina*. Ele sugere que os médicos deveriam estudar a ação fisiológica e terapêutica desse vegetal observando que o suco das folhas era ativo nas oftalmias, e a infusão destas era empregada nas afecções reumáticas e na lavagem das úlceras malignas. Ele mesmo afirma ter verificado a sua ação diurética. Já a casca, devido à presença de taninos, era empregada como adstringente e no reumatismo, inchações e tumores sifilíticos. Ele apresenta ainda a maneira de preparar e a posologia para cada uma dessas indicações (Peckolt, 2013). Naquele mesmo ano, Tibério Lopes de Almeida (1889: 380) observou estar "cientificamente comprovada" a ação da aroeira como antiprurido, contra o escorbuto, no relaxamento da úvula, no prolapso do reto e do útero. O seu óleo essencial era aplicado nas afecções broncopulmonares e urogenitais. O autor comenta:

> *"Assim, quem poderá com segurança me contestar que amanhã a chimica descubra na aroeira alguma substância alcaloide ou algum glicoside [...] cujas propriedades sirvam para preencher importantes indicações therapeuticas?"*

A planta está entre as espécies medicinais citadas por aqueles naturalistas que mencionaram espécies mais tarde incorporadas na 1ª Farmacopeia Brasileira (Brandão *et al*., 2008). Ela consta ainda entre seis espécies registradas pelo médico João Ferreyra da Rosa na sua campanha contra o que parece ter sido febre amarela em Pernambuco, descrita em 1694 (Almeida, Câmara & Marques, 2008). O médico Alfredo da Matta cita o uso do decocto e da resina da casca como antifebril e antirreumático, respectivamente (Da Matta, [1912]2003), enquanto Chernoviz descreve o uso da decocção da casca em banho contra o edema nas pernas e cita o emprego da resina das folhas dessa e de outras espécies do gênero em emplastro para o reumatismo, ou sobre úlceras (Chernoviz, [1920]1996).

Uma revisão recente descrevendo composição química, atividade biológica e toxicologia dessa planta foi publicada por Carvalho e colaboradores (2013).

Distribuição geográfica
Embora mais frequente ao longo do litoral brasileiro desde o Ceará até o sul do país, *Schinus terebinthifolius* se encontra no interior, como evidenciam os trabalhos históricos de uso provenientes da Amazônia e de Minas Gerais, entre outras regiões. Provavelmente abrange a maior parte da América do Sul e foi largamente introduzido em outros países, entre eles os Estados Unidos, como ornamental.

Cultivo e propagação
A planta é invasora e de fácil cultivo. Lorenzi recomenda plantar as sementes, logo depois de colher, em canteiros a pleno sol em solo argiloso. As plantas podem alcançar 4,5m em dois anos (Lorenzi, 2002, 2014).

Descrição botânica

Características macroscópicas
Uma árvore mediana, dioica, de 5 a 10m de altura, tendendo a dominar a custo de outras espécies. Copa larga, o tronco pode chegar a de 30 a 60cm de diâmetro com cascas grossas, mas é frequentemente menor em encostas e solos mais pobres. Folhas compostas com três a dez pares de folíolos imparipinados, aromáticos, medindo de 3 a 5cm de comprimento por 2 a 3cm de largura. Flores pequenas, masculinas e femininas, em panículas piramidais. Frutos, drupas de um vermelho vivo, de 4 a 5mm de diâmetro, aromáticos, conferindo uma beleza notável à árvore (Lorenzi & Matos, 2008).

Características microscópicas
A morfologia microscópica de folhas e cascas está descrita em vinte figuras por Duarte, Toledo e Oliveira (2006).
A folha é hipoestomática com estômatos anomocíticos e cutícula estriada, tricomas tectores unicelulares e glandulares capitados pluricelulares. A nervura central exibe vários feixes vasculares colaterais em arranjo cêntrico. Observa-se um cilindro floemático externo ao xilemático no caule com cristais de oxalato de cálcio e canais secretores associados ao floema, estruturas essas coerentes com os atributos de Anacardiaceae.
As flores masculinas e femininas são descritas por Lenzi e Orth (2004), e a estrutura dos frutos por Machado e Carmello-Guerreiro (2001) e Rodrigues e colaboradores (1998).

Constituintes químicos principais

Substâncias alifáticas simples

1-octeno, pentanal e propionato de etila foram encontrados em folhas secas de material coletado no Egito (El-Massry *et al.*, 2009).

Óleo essencial, mono e sesquiterpenos

A composição dos óleos essenciais varia muito entre folhas frescas e secas (El-Massry *et al.*, 2009), frutos maduros e imaturos (Barbosa *et al.*, 2007), com localização geográfica (Cole *et al.*, 2014; Richter, Von Reuss & König, 2010) e mesmo em árvores tão próximas que fatores ecológicos não devem ser importantes (Santos, A. C. A. *et al.*, 2007). Uma comparação entre folhas e frutos mostrou que os terpenos correspondem bastante entre as duas partes da planta (Jeribi *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2008a). Entre os monoterpenos alfa e beta-pineno (Cole *et al.*, 2014; Richter, Von Reuss & König, 2010; Santana *et al.*, 2012; Santos, M. R. A. *et al.*, 2007), alfa-careno, limoneno, alfa e beta-felandreno e *p*-menth-1-en-9-ol (Bendaoud *et al.*, 2010; Cole *et al.*, 2014; Oliveira Jr. *et al.*, 2013; Richter, Von Reuss & König, 2010) aparecem. O elixeno foi encontrado por Ibrahim, Fobbe e Nolte (2004), mas aparentemente não por outros autores, e entre os sesquiterpenos, *trans*-cariofileno, germacreno-D e biciclogermacreno geralmente preponderam (Barbosa *et al.*, 2007; Cole *et al.*, 2014; El-Massry *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2012; Santos, M. R. A. *et al.*, 2007). Entre outros monoterpenos, destacam-se: *cis-beta*-terpineol, beta-cedreno e citronelal em folhas de *Schinus terebinthifolia* do Egito (El-Massry *et al.*, 2009) e sabineno em um exemplar do Rio Grande do Sul (Santos, M. R. A. *et al.*, 2007). Outros sesquiterpenos incluem gurjunona e sesquifelandreno do Egito, longipineno de São Paulo (Santana *et al.*, 2012) e cadineno e elemol de Viçosa (MG) (Barbosa *et al.*, 2007).

Três sesquiterpenos com estruturas *spiro*-ciclopropano foram isolados também por Richter, Von Reuss e König (2010) de *S. terebinthifolius* cultivado na Europa.

Triterpenos

Dois 11-*ceto*-triterpenos tetracíclicos chamados terebintona e esquinol foram isolados do extrato hexânico dos frutos por Kaistha e Kier (1962a, 1962b). O esquinol também foi obtido do extrato etanólico das folhas por Johann e colaboradores (2010b). Jain e colaboradores (1995) descreveram a presença do esquinol e do ácido masticadienoico. Este último foi anteriormente mencionado no trabalho de Lloyd e colaboradores (1977) e Campello e Marsaioli (1974). Campello e Marsaioli (1975) também isolaram duas cetonas triterpênicas, o ácido terebintifólico e a bauerenona.

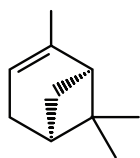
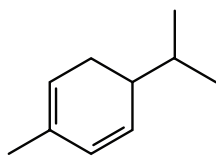
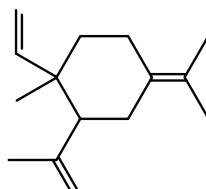
Flavonoides e outros polifenólicos

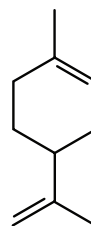
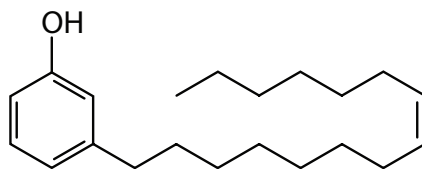
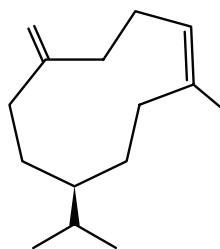
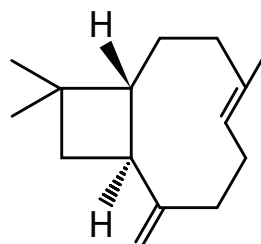
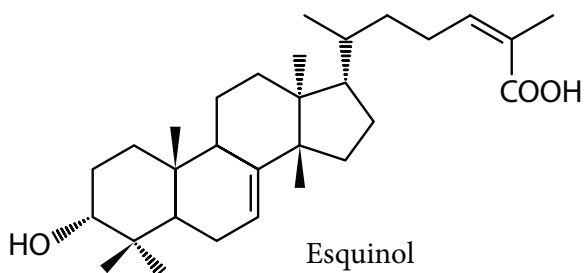
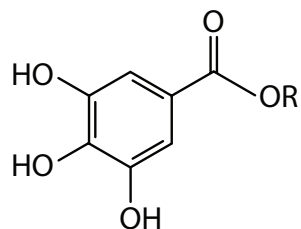
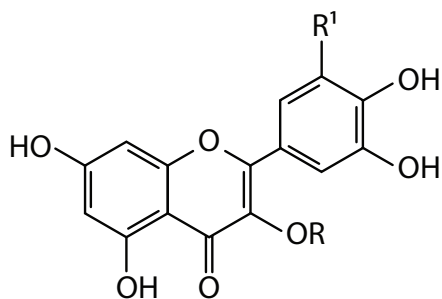
Três biflavonoides, amentoflavona, dihidroamentoflavona e tetrahidroamentoflavona, ocorrem nas cascas (Skopp & Schwenker, 1986; Varela-Barca, Agnez-Lima & Medeiros, 2007) e nos frutos: agastisflavona, robustaflavona e tetrahidrorobustaflavona (Kassem, El-Desoky & Sharaf, 2004; Feuereisen *et al.*, 2014, 2017). Dos frutos, foram também isoladas duas antocianinas, os 3-*O*-galactosídeos de cianidina e pelargonidina, e dois ésteres de polihidroxi-bifenilas (Feuereisen *et al.*, 2014). Os mesmos autores mostram que o perfil de antiocianinas nos frutos pode distinguir *Schinus terebinthifolius* e *Schinus molle* (Feuereisen *et al.*, 2017).

No decocto das folhas, Queires e colaboradores (2006) identificaram os flavonoides: quercetina e seus glicosídeos quercitrina, isoquercitrina e rutina, kaempferol e apigenina e os fenólicos ácido cafeico e resveratrol. Quercetina, miricitrina e miricetina foram identificadas no extrato etanólico das folhas por Ceruks e colaboradores (2007). Outros fenólicos encontrados nas folhas ou no exocarpo incluíram galatos de metila e etila (provavelmente artefatos dos solventes), ácido gálico e 1,2,3,4,6-pentagaloilglicose e outros galotaninos (Cavalher-Machado *et al.*, 2008; Feuereisen *et al.*, 2014).

Alquilfenol vesicante

Cardanol, um alquilfenol típico de plantas da família Anacardiáceas, ocorre nas frutas secas em concentrações da ordem de 0,03-0,05% (Stahl, Keller & Blinn, 1983).

Estruturas químicas

(-)-α-pineno (±)-α-felandreno (±)-elixeno dl-limoneno

OH

(15:1)-cardanol

germacreno-D

(-)-*trans*-cariofileno

Esquinol

R = Et	galato de etila
R = Me	galato de metila

R = Ramnose;	**R[1]** = OH	miricetrina
R = Ramnose;	**R[1]** = H	quercetrina
R = H	**R[1]** = OH	miricetina

	2, 3	**2', 3'**
amentoflavona	Δ	Δ
dihidroamentoflavona	H2	Δ
tetrahidroamentoflavona	H2	H2

Usos medicinais

Usos tradicionais

Preparações das cascas são usadas tradicionalmente contra diarreia, como adstringente, em hemoptise, em doenças do sistema urinário, doenças sexualmente transmitidas e em banho contra reumatismo e ciática (Morton, 1978; Brandão *et al.*, 2008).
As folhas são usadas diretamente em cataplasmas sobre úlceras e em forma de decocção sobre feridas e chagas. As infusões são usadas para alívio de doenças respiratórias. São empregadas também contra gota, artrite, contusões, problemas intestinais e dérmicos, tumores, diarreia e hemoptise (Morton, 1978).
As raízes são usadas por maceração contra tumores e contusões (Morton, 1978). O uso odontológico (parte não informada) é citado por Santos e colaboradores (2009).
O uso de preparações da casca ou entrecasca utilizadas em vaginite e cervicite tem suporte nos trabalhos clínicos de Amorim e Santos (2003) e de Silva e colaboradores (2003), e o emprego em bochechos para desinfecção bucal, por Lins e colaboradores (2013).

Usos reconhecidos em documentos oficiais

O emprego em banho de assento de uma decocção da casca (1g em 150ml água) é descrita no Formulário Nacional para infecções ginecológicas (Anvisa, 2011). Ela é listada para várias doenças e condições no Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais (PPPM) do Ministério da Saúde (Brasil, 2006), no qual se recomenda o desenvolvimento das experiências municipais que já utilizam plantas cultivadas em suas próprias hortas na preparação de fitoterápicos de qualidade, seguros, eficazes e que disseminam em seu uso correto nas práticas medicinais caseiras em benefício da saúde pública.

Farmacologia

Atividade anti-histamínica e anti-inflamatória

Cavalher-Machado e colaboradores (2008) mostraram que a administração oral de uma fração de acetato de etila, a partir do extrato metanólico de folhas de *Schinus terebinthifolius*, inibia a formação do edema de pata provocado em camundongos por composto C48/80, um estimulador de liberação de histamina, ou por estímulo alérgico por antígenos como ovalbumina. 1,2,3,4,6-pentagaloilglucose, um galotanino. Este último foi identificado como um componente da fração responsável pelo menos em parte pelo efeito que foi demonstrado também em mastócitos peritoniais e em pleurisia alérgica.

O extrato hidroalcoólico das folhas de *S. terebinthifolius* foi avaliado em camundongos em diversos modelos de inflamação induzida por zimosan, inibindo a inflamação, inclusive em artrite. Por administração oral não causou lesão gástrica, em contraste com diclofenaco, e na opinião de Rosas e colaboradores (2015), apresenta potencial como medicamento em doenças inflamatórias das articulações.

O efeito anti-histamínico foi também mostrado por Nunes-Neto e colaboradores (2017) em experiências *in vitro* e *in vivo*, utilizando neste caso o extrato hidroetanólico da casca de *S. terebinthifolius.* A ação anti-histamínica foi comparável à hidroxizina, e o extrato mostrou sinergia com hidroxizina, provavelmente agindo por bloqueio dos receptores de histamina.

Medeiros e colaboradores (2007) avaliaram uma fórmula chamada BPF, usada no Nordeste do Brasil no tratamento de uma larga variedade de doenças desde 1889, que consiste de *hidrolatos* contendo os óleos essenciais de *Schinus terebinthifolius*, *Peltodon radicans* e *Eucalyptus globulus.* Essa formulação administrada via oral, em ratos, apresentou inibição da inflamação provocada pelo 13-acetato de 12-*O*-tetradecanoilforbol (TPA), por capsaicina (esses na orelha) e por carragenina (na pata traseira).

Atividade cicatrizante

O uso da aroeira como cicatrizante é conhecido pela medicina popular, com observações às vezes conflitantes. Estevão e colaboradores (2013, 2015) relataram a cura completa pelo tratamento com pomada contendo 5% do óleo essencial de folhas de aroeira, *Schinus terebinthifolius*, no 21º dia de tratamento, de feridas provocadas mecanicamente na pele de ratos. A demonstração das atividades anti-inflamatória, angiogênica e fibrinogênica do óleo no processo de cicatrização pela aplicação tópica do óleo, em camundongos, teve efeitos sobre a inflamação e angiogênico, bem como aumento na reposição de colágeno, mostrando o valor da planta não somente para tratar doenças inflamatórias, mas também como cicatrizante (Estevão *et al.*, 2017).

Na bexiga de ratos, após um processo cirúrgico, o extrato hidroalcoólico da entrecasca de aroeira, administrado via intraperitoneal, apresentou um efeito cicatrizante semelhante (Lucena *et al.*, 2006). Resultados semelhantes foram encontrados com esse mesmo extrato, via intraperitoneal, em ratos submetidos à cirurgia do cólon (Coutinho *et al.*, 2006) e do estômago (Santos *et al.*, 2006). Em um estudo de cicatrização do estômago de ratos, a administração intragástrica do mesmo extrato promoveu cicatrização (Santos *et al.*, 2012). Os autores observaram um fortalecimento da resistência da cicatriz quando acrescentaram óleo de andiroba, derivado das sementes de *Carapa guianensis*, ao tratamento (Santos *et al.*, 2013).

Aparentemente, o efeito cicatrizante depende muito da técnica de aplicação, pois

Branco Neto e colaboradores (2006) observaram que a aplicação tópica do extrato da entrecasca não mostrou resultados, retardando a cicatrização, e a técnica usada por Nunes e colaboradores (2006), que injetaram o extrato hidroalcoólico da casca, via intraperitoneal, em ratos, levantou dúvida sobre a eficácia dos modos de tratamento usados por esses autores.

Martorelli e colaboradores (2011) compararam o extrato a 30% com acetonida de triancinolona a 1% e dexpantenol a 5% como controles positivos, cada em uma pomada *Orabase*, aplicando-se em feridas eletroproduzidas em ratos. Os efeitos cicatrizante e anti-inflamatório eram inferiores no 2º dia à triancinolona, mas iguais ou maiores no 7º e no 14º dias do que ambos os controles positivos.

Aplicação em úlcera gástrica

O decocto da casca da aroeira *Schinus terebinthifolius*, contendo, quando liofilizado, 43,5% de fenóis, dos quais 0,9% galotaninos, a uma dose de 50mg/kg, mostrou-se altamente eficaz no tratamento de úlceras de estômago em ratos. *Myracrodruon urundeuva*, aroeira-do-sertão, era marginalmente menos eficaz. A rota de administração, oral ou intraperitoneal, não afetava o resultado sensivelmente (Carlini *et al.*, 2010). Santos, S.B. e colaboradores (2010) confirmaram essa observação no tratamento clínico de gastrite (detalhes do trabalho sobre úlcera gástrica aparecem na seção *Estudos clínicos*).

Atividade antibacteriana e antifúngica

A atividade de vários extratos de folhas e casca de *S. terebinthifolius* contra bactérias *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, e fungos patogênicos *Aspergillus niger*, *A. parasiticus*, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothix schenckii*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Colletotrichum sp.* tem sido descrita por diversos autores (El-Massry *et al.*, 2009; Johann *et al.*, 2007, 2010a, 2010b; Lima *et al.*, 2006; Martinez *et al.*, 1996a, 1996b; Martinez Guerra *et al.*, 2000; Oliveira Jr. *et al.*, 2013; Schmourlo *et al.*, 2005; Alves *et al.*, 2013).

Torres e colaboradores (2016) discordaram no caso dos fungos do gênero *Candida*, em que não acharam atividade pelo método de difusão em disco, com uma série de espécies de *Candida* isoladas de pacientes ou de coleções. O extrato aquoso da casca de *S. terebinthifolius* usado mostrou nenhum halo de inibição, e quando associado ao controle positivo nistatina, diminuía o halo devido a este. Note-se que os autores não prepararam esse extrato, mas reconstituíram um extrato seco fornecido por uma empresa farmacêutica.

Barbieri e colaboradores (2014) mostraram a inibição de aderência de *Streptococcus mutans* e *Candida albicans* num modelo de placa dentária. A atividade abrange extratos aquoso e etanólico, frações menos polares, clorofórmica e de acetato de etila derivadas do extrato das cascas do caule, óleo essencial de folhas e frutos e tintura de *S. terebinthifolius*.

Para Johann e colaboradores (2010b), a propriedade antimicrobiana se deve ao esquinol e a uma tetrahidroxi-bifenila 4,4'-dicarboxilato.

Schmourlo e colaboradores (2005) observaram que a separação das macromoléculas dos metabólitos secundários destrói a capacidade antifúngica do extrato aquoso. Essa atividade antifúngica se estende a fungos fitopatogênicos (Santos, A. C. A. *et al*., 2010).

Uma lectina isolada das folhas *Schinus* mostrou-se ativa contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis* e *Staphylococcus aureus* e inibe o crescimento de *Candida albicans* (Gomes *et al*., 2013).

Entre outras aplicações, Melo e colaboradores (2014) demonstraram a atividade antisséptica do extrato alcoólico da casca de *S. terebinthifolius* intraperitoneal em peritonite em ratos Wistar, oferecendo uma alternativa para o tratamento dessa patologia em humanos.

Aplicações em odontologia

A atividade antimicrobiana e anti-inflamatória da aroeira tem sido particularmente estudada em odontologia (Freires *et al*., 2010, 2013; Martorelli *et al*., 2011; Ribas *et al*., 2006; Vieira *et al*., 2014). A placa dentária é um complexo biofilme que se acumula na superfície dos dentes, na qual há uma adesão bacteriana (Vieira *et al*., 2014). O extrato metanólico e frações de folhas de *Schinus terebinthifolius* apresentaram nos ensaios *in vitro* uma atividade similar a 0,12% do gluconato de clorhexidina, produto comumente utilizado no controle do desenvolvimento desse biofilme, reduzindo a aderência de *Streptococcus mutans* e *Candida albicans* (Barbieri *et al*., 2014; Freires *et al*., 2010, 2013; Vieira *et al*., 2014). Extratos semelhantes também se mostraram eficazes na cura da pós-extração de dentes e na reparação do tecido epitelial e conjuntivo bucal, estimulando a queratinização, acelerando a maturação do colágeno e permitindo a diminuição do processo inflamatório (Lisboa Neto *et al*., 1998; Melo Jr. *et al*., 2002; Ribas *et al*., 2006). A tintura da casca é eficaz em descontaminação de escovas de dente (Soares *et al*., 2007).

Atividade antiparasitária

Os óleos essenciais das folhas (Morais *et al*., 2014) e dos frutos (Sartorelli *et al*., 2012) de *Schinus terebinthifolius* mostraram-se ativos em ensaios *in vitro* contra promasti-

gota de *Trypanosoma cruzi.* Morais e colaboradores (2014) atribuíram parte da ação aos triterpenos ácidos (*E*)-mastadienoico e (*Z*)-esquinol e mostraram que estes eram também ativos *in vitro* contra amastigota de *Leishmania infantum.* Sartorelli e colaboradores (2012) identificaram (-)-α-pineno como um componente com atividade *in vitro* contra promastigota de *T. cruzi.*

Atividade antioxidante
O extrato etanólico das folhas frescas de *Schinus terebinthifolius* apresenta atividade antioxidante comparável ao *terc*-butil-hidroquinona (TBHQ) no ensaio de sequestro do radical livre 2,2-difenilpicrilhidrazil (DPPH). O óleo essencial e o extrato com diclorometano também eram equivalentes ao controle positivo na concentração de El-Massry e colaboradores (2009).
O poder antioxidante e antirradical livre do óleo essencial dos frutos foi ainda demonstrado por Bendaoud e colaboradores (2010), com os métodos DPPH e ABST [ácido 2,2-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)], e confirmado no estudo do extrato metanólico dos frutos de *S. terebinthifolius*, quantificando fenólicos totais e flavonoides presentes no extrato dos quais os preponderantes foram identificados como ácido gálico e naringenina (Glória *et al.*, 2017).

Atividade anti-hipertensiva e vasodilatadora
O mesmo extrato metanólico dos frutos de *S. terebinthifolius*, já citado como antioxidante, apresentou atividade anti-hipertensiva em ratos após administração intravenosa. Os autores atribuíram o efeito aos mesmos fenólicos com atividade antioxidante, que apresentaram redução da pressão arterial sistólica, mediana e diastólica mediante um efeito vasorrelaxante, e que foi confirmada (Glória *et al.*, 2017).

Atividade antitumoral
O óleo essencial dos frutos de *S. terebinthifolius* de origem egípcia apresentou uma atividade notável nos testes *in vitro* em células de carcinoma de Ehrlich. Esse óleo continha como componentes principais elixeno (15%), alfa-pineno (15%) e germacreno-D. Bendaoud e colaboradores (2010) atribuíram a atividade antitumoral do óleo dos frutos em células tumorais de mama (MCF-7), com IC_{50} = 47mg/l (uma atividade cem vezes menor que tamoxifeno), à presença de sesquiterpenos não identificados. Matsuo e colaboradores (2011), trabalhando com o óleo essencial de frutos de origem brasileira, mostraram que alfa-pineno, isolado do óleo, tinha uma atividade notável contra uma linha de melanoma murinho ativando caspase-3 e causando apopt0ose. O óleo essencial das folhas também possui atividade contra várias linhas de tumores

(Ibrahim, Fobbe & Nolte, 2004; Santana *et al*., 2012). Os autores mostraram que tanto alfa- como beta-pineno respondiam por essa atividade.
Os polifenóis do extrato das folhas, entre eles isoquercitrina, também inibem a proliferação de células cancerosas em vários modelos de câncer humano (Queires *et al*., 2006). O efeito dessa fração na linha DU145 de câncer da próstata humana era trinta vezes maior do que aquele produzido pelo extrato bruto. A apoptose foi evidenciada pela estimulação da caspase-3. Entretanto, entre os compostos fenólicos encontrados nas folhas, Santana, Sartorelli e Lago (2012) somente acharam propriedades antitumorais em ácido gálico.

Atividade analgésica e antidepressiva
Piccinelli e colaboradores (2015) atestaram as atividades anti-hiperalgésica e antidepressiva do óleo essencial dos frutos de *Schinus terebinthifolius*, administrado via oral a 100mg/kg/dia, durante 15 dias, em ratos com hiperalgesia induzida. Uma parte dessas atividades poderia ser atribuída a (R)-(+)-limoneno e alfa-felandreno presentes nos frutos da aroeira, em combinação com outros componentes.

Atividade inseticida e acaricida
O óleo essencial obtido por hidrodestilação das folhas de *S. terebinthifolius* mostrou-se tóxico ao ácaro *Tetranychus urticae* quando este foi exposto ao vapor durante 24 horas em uma câmara de fumigação. A CL_{50} foi de 6,48 microl/l de ar (Silvestre, Neves & Câmara, 2007). Resultados semelhantes foram obtidos com o óleo essencial dos frutos (Santos *et al*., 2008b, 2008c). M. R. A. Santos e colaboradores (2007) mostraram que os coleópteros adultos *Acanthoscelides obtectus* Stay e *Zabrotes subfasciatus* Bohemn, pragas de grãos de feijão armazenados, morreram quando expostos ao vapor do óleo essencial das folhas. Freitas e colaboradores (2009), trabalhando com ovos do caruncho *Callosobruchus maculatus*, uma praga do feijão de corda, também demonstraram o efeito inseticida do óleo essencial das folhas dessa planta.
Silva e colaboradores (2010) apontam o óleo essencial dos frutos como um larvicida seguro para colocar em reservatórios de água no controle de *Stegomyia* (*Aedes*) *aegypti* no controle de dengue. A dose letal mediana (DL_{50}) do óleo para larva era de 172-344μg/ml.

Toxicologia pré-clínica
Os efeitos tóxicos das várias partes de *S. terebinthifolius* têm sido descritos em diversos trabalhos, e os resultados vêm se mostrando controversos. Por exemplo, Carlini e colaboradores (2013) não detectaram alterações anatomopatológicas em ratos submetidos

à administração oral do extrato aquoso das cascas (equivalente a 17,6mg/kg extrato seco) durante 83 dias. Havia, no entanto, uma redução de hemácias e, em fêmeas prenhes, sinais de má formação óssea nos fetos.
A avaliação da toxicidade oral aguda (até 5g/kg) e subaguda (até 1,56g/kg diariamente por 45 dias) do extrato por maceração de cascas de *Schinus terebinthifolius* em etanol a 70%, durante sete dias, também não apresentou efeitos tóxicos em ratos (Lima *et al*., 2009).
Pires e colaboradores (2004) compararam a toxicidade aguda oral dos extratos etanólicos dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi e *Piper nigrum* L. Ambos tinham uma DL_{50} superior a 5g/kg. Houve apenas sinais de irritação passageira da mucosa gástrica com *S. terebinthifolius* na dose de 5g/kg.
A administração oral de até 5g/kg do óleo essencial dos frutos de *S. terebinthifolius* não afetou a atividade reprodutiva de ratos Wistar machos e não causou alterações na massa dos órgãos reprodutivos, no número e na morfologia dos espermatozoides, na taxa de reprodução nem na massa corporal dos animais (Affonso *et al*., 2012).
Ruiz e colaboradores (1996) não acharam evidência de genotoxicidade em folhas de *Schinus terebinthifolius* num ensaio envolvendo segregação somática em *Aspergillus nidulans* D-30.
Moraes e colaboradores (2004) mostraram que a resina do tronco de *S. terebinthifolius* em contato com a pele causa dermatite.

Estudos clínicos

Em ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado de vaginose, aplicação tópica intravaginal diária, por período de cinco a dez dias, e comparado com placebo sem o extrato de *Schinus*, o percentual de cura do grupo da aroeira (25 casos) foi de 84%, enquanto o do grupo com placebo (23 casos) foi de 47,8%. Formulação empregada: 6g de gel contendo o extrato hidroalcoólico da casca da aroeira-da-praia, *Schinus terebinthifolius* (300 mg), em uma fórmula de carbopol (1g), com glicerol (10g), benzoato de sódio (0,125g), trietanolamina (q.s.p. pH 4-5) e água (2,5g). Os resultados foram comparáveis com os tratamentos com metronidazol oral ou vaginal ou com clindamicina. Não foram encontrados efeitos adversos relacionados ao tratamento (Amorim & Santos, 2003).
Em outro ensaio duplo-cego, randomizado, efetuado com 277 mulheres, em parte para retificar algumas falhas no primeiro ensaio, foi feita a comparação direta do mesmo gel contendo 7,4% de extrato da casca de *Schinus terebinthifolius* com gel a 0,75% metronidazol em condições iguais (6g por noite, durante sete dias, em aplicação tópica

intravaginal). O percentual de cura com *Schinus* foi inferior a 21% (pelo critério de Amsel, 1983) comparado ao metronidazol (62%). O resultado com *Schinus*, inferior ao de Amorim e Santos (2003), poderia decorrer de um período menor da aplicação (sete dias em vez de dez dias) ou de uma taxa alta de reinfecção (Leite *et al*., 2011).

A comparação, do ponto de vista clínico (eficácia e tolerabilidade), de três formas farmacêuticas (decocção, gel e emulsão) da aroeira-da-praia (*Schinus terebinthifolius* Raddi) e de aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva*), administradas por via vaginal, durante dez dias consecutivos, em um total de cem pacientes que apresentaram lesões benignas do colo do útero, não mostrou diferença significativa entre elas (Silva *et al*., 2003).

Em ensaios contra gastrite, S. B. Santos e colaboradores (2010) compararam a atividade do extrato seco de casca de *Schinus terebinthifolius* e Raddi, à dose oral de 233,6mg 2x/dia, com o omeprazol, 20mg oral 2x/dia, durante quatro semanas, em estudo duplo-cego realizado com 72 pacientes de ambos os sexos. A aroeira era ligeiramente superior ao omeprazol.

Paulo e colaboradores (2009) examinaram a toxicologia humana aguda e crônica (ensaio clínico, fase 1) de uma formulação comercial contendo hidrolato de folhas de *S. terebinthifolius*, *Plectranthus amboinicus* e *Eucalyptus globulus* (para a composição, ver Medeiros *et al*., 2007) em 28 voluntários sadios, sendo 14 homens e 14 mulheres, que ingeriram por via oral, durante oito semanas, três vezes por dia, 15ml do produto. Os resultados demonstraram que os pacientes não apresentaram alterações clínicas laboratoriais ou alterações adversas significativas. Foram detectadas pequenas alterações reversíveis nos níveis de aspartato transaminase e fosfatase alcalina no sangue do grupo feminino.

Precauções

Gerais

A utilização das preparações de *Schinus terebinthifolius* deve ser cautelosa, devido à possibilidade do aparecimento de fenômenos alérgicos na pele e mucosas (Lorenzi & Matos, 2008).

Evidências de mutagenicidade

A decocção da casca de *S. terebinthifolius* não evidenciou alterações na conformação de DNA em um plasmídeo de origem bacteriana, mas produziu efeitos potencialmente atribuíveis a mutagênese em bactérias *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* (Carvalho *et al*., 2003). A atividade genotóxica é aparentemente associada à presença

dos flavonoides, amentoflavona e seu di- e tetrahidro-derivados (Varela-Barca, Agnez-Lima & Medeiros, 2007). Silva e colaboradores (2010) comentam essas observações, porém não encontraram relatos de mutagenicidade no óleo essencial que não conteria os flavonoides.

Formas de dosagem e posologia

No ensaio clínico de Silva e colaboradores (2003), foram usadas dez bisnagas de um gel de extrato hidroalcoólico de 20g da casca seca para cada aplicação intravaginal em dez dias consecutivos. No ensaio clínico de Amorim e Santos (2003), utilizaram-se bisnagas do gel contendo cada 300mg de extrato seco da casca para aplicação durante cinco a dez dias. Os tratamentos com uma emulsão e uma ducha do extrato das cascas são descritas por Silva e colaboradores (2003), e a preparação do extrato seco para subsequente elaboração de formulações é descrita por Vasconcelos e colaboradores (2005).

Regulamentações

Schinus terebinthifolius está relacionado no Formulário Nacional (Anvisa, 2011) e na resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010 (Anvisa, 2010).

REFERÊNCIAS

AFFONSO, C. R. G. *et al*. Effects of the essential oil from the fruits of *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) on reproductive functions in male rats. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 23: 180-185, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC n. 10, 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html>. Acesso em: 9 jun. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira*. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2011.

ALMEIDA, T. L. Estudo chimico-dermatológico sobre a aroeira. *Annaes da Academia de Medicina do Rio de Janeiro*, VI Série, IV(4): 369-389, 1889.

ALMEIDA, V. A.; CÂMARA, C. A. G. & MARQUES, E. A. T. Plantas medicinais brasileiras usadas pelo Dr. João Ferreyra da Rosa na "Constituição Pestilencial de Pernambuco" no final do século XVII. *Biotemas*, 21: 39-48, 2008.

ALVES, L. A. *et al*. Effect of *Schinus terebinthifolius* on *Candida albicans* growth kinetics, cell wall formation and micromorphology. *Acta Odontológica Scandinavica*, 71: 965-971, 2013.

ALVES, L. F. *Plantas Medicinais e Fitoquímica no Brasil: uma visão histórica*. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

ALVES, L. F. Produção de fitoterápicos no Brasil: história, problemas e perspectivas. *Revista Virtual de Química*, 5: 450-513, 2013.

AMORIM, M. M. R. & SANTOS, L. C. Tratamento da vaginose bacteriana com gel vaginal de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): ensaio clínico randomizado. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 25: 95-102, 2003.

AMSEL, R. *et al.* Non-specific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *American Journal of Medicine*, 74: 14-22, 1983.

BARBIERI, D. S. V. *et al*. Antiadherent activity of *Schinus terebinthifolius* and *Croton urucurana* extracts on *in vitro* biofilm formation of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans. Archives of Oral Biology*, 59: 887-896.

BARBOSA, L. C. A. *et al.* Seasonal variation in the composition of volatile oils from *Schinus terebinthifolius* Raddi. *Química Nova*, 30: 1.959-1.965, 2007.

BENDAOUD, H. *et al*. Chemical composition and anticancer and antioxidant activities of *Schinus molle* L. and *Schinus terebinthifolius* Raddi berries essential oils. *Journal of Food Science*, 75: 466-472, 2010.

BRANCO NETO, M. L. C. *et al*. Avaliação do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21, supl. 2: 17-22, 2006.

BRANDÃO, M. G. L. *et al*. Brazilian medicinal plants described by 19th century European naturalists and in the official Pharmacopoeia. *Journal of Ethnopharmacology*, 120: 141-148, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. *A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

CAMPELLO, J. P. & MARSAIOLI, A. J. Triterpenes of *Schinus terebinthifolius. Phytochemistry*, 13: 659-660, 1974.

CAMPELLO, J. P. & MARSAIOLI, A. J. Terebenthifolic acid and bauerenone: new triterpenoid ketones from *Schinus terebinthifolius. Phytochemistry*, 14: 2.300-2.302, 1975.

CARLINI, E., RODRIGUES, E, MENDES, F. TABACH, R., GIANFRATTi, B. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. - *Rev Bras Farmacogn*. 16 (suppl). https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000500016.

CARLINI, E. A. *et al*. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20: 140-146, 2010.

CARLINI, E. A. *et al*. Assessment of the toxicity of the Brazilian pepper trees (*Schinus terebinthifolius*) Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodrum urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão). *Phytotherapy Research*, 27: 692-968, 2013.

CARVALHO, M. C. R. D. *et al*. Evaluation of mutagenic activity in an extract of pepper tree stem bark (*Schinus terebinthifolius* Raddi). *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 42: 85-191, 2003.

CARVALHO, M. G. *et al*. *Schinus terebinthifolius* Raddi: chemical composition, biological properties and toxicity. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 15: 158-169, 2013.

CAVALHER-MACHADO, S. C. *et al*. The anti-allergic activity of the acetate fraction of *Schinus terebinthifolius* leaves in IgE induced mice paw edema and pleurisy. *International Immunopharmacology*, 8: 1.552-1.560, 2008.

CERUKS, M. *et al*. Constituintes fenólicos polares de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). *Química Nova*, 30: 597-599, 2007.

CHERNOVIZ, P. L. N. *A Grande Farmacopeia Brasileira* [1920]. 19. ed. reimp. Belo Horizonte: Itatiaia, 1996.

COLE, E. R. *et al*. Chemical composition of essential oil from ripe fruit of *Schinus terebinthifolius* Raddi and evaluation of its activity against wild strains of hospital origin. *Brazilian Journal Microbiology*, 45: 821-828, 2014.

COUTINHO, I. H. I. L. S. *et al*. Efeito do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) na cicatrização de anastomoses colônicas. Estudo experimental em ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21, supl. 3: 49-54, 2006.

DA MATTA, A. A. *Flora Médica Brasiliense* [1912]. 3 ed. reimp. Manaus: Valer, 2003.

DUARTE, M. R.; TOLEDO, M. G. & OLIVEIRA, R. B. Diagnose morfoanatômica de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae). *Revista Visão Acadêmica*, 7: 5-13, 2006.

EL-MASSRY, K. F. *et al*. Chemical compositions and antioxidant/antimicrobial activities of various samples prepared from *Schinus terebinthifolius* leaves cultivated in Egypt. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57: 5.265-5.270, 2009.

ESTEVÃO, L. R. M. *et al*. Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. *Acta Cirurgica Brasilica*, 28: 202-209, 2013.

ESTEVÃO, L. R. M. *et al*. Mast cell concentration and skin wounds contraction in rats treated with Brazilian pepper essential oil (*Schinus terebinthifolius* Raddi). *Acta Cirurgica Brasilica*, 30: 289-295, 2015.

ESTEVÃO, L. R. M. *et al*. *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira) leaves oil attenuates inflammatory responses in cutaneous wound healing in mice. *Acta Cirurgica Brasileira*, 32: 726-735, 2017.

FEUEREISEN, M. M. *et al*. Characterization of phenolic compounds in Brazilian pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi) exocarp. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62: 6.219-6.226, 2014.

FEUEREISEN, M. M. *et al.* Differentiation of Brazilian Peppertree (*Schinus terebinthifolius* Raddi) and Peruvian Peppertree (*Schinus molle* L.) fruits by UHPLC-UV-MS analysis of their anthocyanin and biflavonoid profiles. *Journal Agricultural Food Chemistry*, 65: 5.330-5.338, 2017.

FREIRES, I. M. *et al.* Atividade antimicrobiana e antiaderente *in vitro* de tintura de *Schinus terebinthifolius* (aroeira) e *Solidago microglossa* (arnica) frente a bactérias formadoras do biofilme dentário. *Odontologia Clínica e Científica*, 9: 139-143, 2010.

FREIRES, I. M. *et al*. A randomized clinical trial of *Schinus terebinthifolius* mouthwash to treat biofilm-induced gingivitis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, article ID 873907, 2013.

FREITAS, H. P. S. *et al*. Ação inseticida dos óleos essenciais de *Schinus terebinthifolius* sobre *Callosobruchus maculatus*. *In*: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 32, Fortaleza, 2009, resumo QB-021.

GLÓRIA, L. L. *et al*. Phenolic compounds present in *Schinus terebinthifolius* Raddi Influence the lowering of blood pressure in rats. *Molecules*, 22, 1.792 (1-11), 2017.

GOMES, F. S. *et al*. Antimicrobial lectin from *Schinus terebinthifolius* leaf. *Journal Applied Microbiology*, 114: 672-679, 2013.

HOCKING, M. G. *A Dictionary of Natural Products*. Medford: Plexus, 1997.

IBRAHIM, M. T.; FOBBE, R. & NOLTE, J. Chemical composition and biological studies of Egyptian *Schinus molle* L and *Schinus terebinthifolius* Raddi oils. *Bulletin of the Faculty of Pharmacy*, 42: 289-296, 2004.

JAIN, M. K. *et al*. Specific competitive inhibitor of secreted phospholipase A from berries of *Schinus terebinthifolius*. *Phytochemistry*, 39: 537-547, 1995.

JERIBI, C. *et al*. Comparative study of bioactive compounds and antioxidant activity of *Schinus terebinthifolius* Raddi fruits and leaves essential oils Int. *Journal Sciences Research*, 3: 453-458, 2014.

JOHANN, S. *et al*. Antifungal properties of plants used in Brazilian traditional medicine against clinically relevant fungal pathogens. *Brazilian Journal of Microbiology*, 38: 632-637, 2007.

JOHANN, S. *et al*. Antifungal activity of extracts of some plants used in Brazilian traditional medicine against the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Pharmaceutical Biology*, 48: 388-396, 2010a.

JOHANN, S. *et al*. Antifungal activity of schinol and a new biphenyl compound isolated from *Schinus terebinthifolius* against the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 9: 30, 2010b.

KAISTHA, K. K. & KIER, L. B. Structural studies of terebinthone from *Schinus terebinthifolius*. *Journal of Pharmaceutical Science*, 51: 245-248, 1962a.

KAISTHA, K. K. & KIER, L. B. Structural studies on the triterpenoids of *Schinus terebinthifolius*. *Journal of Pharmaceutical Science*, 51: 1.136-1139, 1962b.

KASSEM, M. E. S.; EL-DESOKY, S. K. & SHARAF, M. Biphenyl esters and biflavonoids from the fruits of *Schinus terebinthifolius. Chemistry of Natural Compounds*, 40: 447-450, 2004.

LEITE, S. R. R. F. *et al*. Randomized clinical trial comparing the efficacy of the vaginal use of metronidazole with a Brazilian pepper tree (*Schinus*) extract for the treatment of bacterial vaginosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44: 245-252, 2011.

LENZI, M. & ORTH, A. I. Fenologia reprodutiva, morfologia e biologia floral de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae), em restinga da Ilha de Santa Catarina, Brasil. *Biotemas*, 17: 67-89, 2004.

LIMA, L. B. *et al*. Acute and subacute toxicity of *Schinus terebinthifolius* bark extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 126: 468-473, 2009.

LIMA, M. R. F. *et al*. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 105: 137-147, 2006.

LINS, R. *et al*. Avaliação clínica de bochechos com extratos de Aroeira (*Schinus terebinthifolius*) e Camomila (*Matricaria recutita* L.) sobre a placa bacteriana e a gengivite. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 15: 112-120, 2013.

LISBOA NETO, J. A. *et al*. Avaliação do efeito cicatrizante da aroeira (*Schinus terebinthifolius*) e do mastruço (*Chenopodium ambrosioides*) em feridas de extração dental em ratos: estudo histológico. *Revista da Associação Brasileira de Odontologia*, 6: 173-176, 1998.

LLOYD, H. A. *et al*. Terpenes of *Schinus terebinthifolius. Phytochemistry*, 16: 1.301-1.302, 1977.

LORENZI, H. *Árvores Brasileiras.* 4. ed. v. 1. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LORENZI, H. *Árvores Brasileiras*. 6. ed. v. 1. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2014.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

LUCENA, P. L. H. *et al*. Avaliação da ação da aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) na cicatrização de feridas cirúrgicas em bexigas de ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21, supl. 2: 46-51, 2006.

MACHADO, S. S. & CARMELLO-GUERREIRO, S. M. Estrutura e desenvolvimento de canais secretores em frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). *Acta Botanica Brasilica*, 15: 189-195, 2001.

MARTINEZ, M. J. *et al.* Screening of some Cuban medicinal plants for antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 52: 171-174, 1996a.

MARTINEZ, M. J. *et al.* Actividad antimicrobiana del *Schinus terebinthifolius* Raddi (Copal). *Revista Cubana Plantas Medicinales*, 1: 37-39, 1996b.

MARTINEZ GUERRA, M. J. M. *et al.* Actividad antimicrobiana de um extracto fluido al 80% de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Copal). *Revista Cubana Plantas Medicinales*, 5: 23-25, 2000.

MARTIUS, C. P. *Sistema de Matéria Médica Vegetal.* Rio de Janeiro: Laemert, 1854.

MARTORELLI, S. B. F. *et al.* Efeito anti-inflamatório e cicatrizante do extrato hidroalcoólico de *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira) a 30% em Orabase: estudo *in vivo. International Journal Dentistry*, 10: 80-90, 2011.

MATSUO, A. L. et al. α-Pinene isolated from Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae) induces apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model. Biochemical and Biophysical Research Communication, 411: 449-454, 2011

MEDEIROS, K. C. P. *et al.* Effect of the activity of the Brazilian polyherbal formulation: *Eucalyptus globulus* Labill, *Peltodon radicans* Pohl and *Schinus terebinthifolius* Raddi in inflammatory models. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 17: 23-28, 2007.

MELO, M. C. S. C. *et al.* Alcohol extract of *Schinus terebinthifolius* (Anacardiaceae) as a local antimicrobial agent in severe autogenously fecal peritonitis in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 29, supl. 1: 52-56, 2014.

MELO JR., E. J. M. *et al.* Medicinal plants in the healing of dry socket in rats: microbiological and microscopic analysis. *Phytomedicine*, 9: 109-116, 2002.

MORAES, M. O. *et al.* Avaliação clínica da eficácia e segurança de fitoterápicos no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Fitomedicina Científica*, 1: 30-39, 2004.

MORAIS, T. R. *et al.* Antiparasitic activity of natural and semi-synthetic tirucallane triterpenoids from *Schinus terebinthifolius* (Anacardiaceae): Structure/activity relationship. *Molecules*, 19: 5.761-5.776, 2014.

MORTON, J. F. Brazilian pepper: its impact on people, animals and the environment. *Economic Botany*, 32: 353-359, 1978.

NUNES JR., J. A. T. *et al.* Avaliação do efeito do extrato hidroalcoólico de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) no processo de cicatrização da línea alba de ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21, supl. 3: 8-15, 2006.

NUNES-NETO, P. A. *et al.* The effect of *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) bark extract on histamine-induced paw edema and ileum smooth muscle contraction. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1416375>. Acesso em: 4 jul. 2022.

OLIVEIRA JR., L. F. G. *et al.* Efeito fungitóxico do óleo essencial de aroeira da praia (*Schinus terebinthifolius* Raddi) sobre *Colletotrichum gloeosporioides*. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 15: 150-157, 2013.

PAULO, P. T. C. *et al*. Ensaios clínicos toxicológicos, fase I, de um fitoterápico composto (*Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19: 68-76, 2009.

PECKOLT, T. Aroeirinha. *In*: ALVES, L. F. Produção de fitoterápicos no Brasil: história, problemas e perspectivas. *Revista Virtual de Química*, 5(3): 450-513, 2013.

PICCINELLI, A. C. *et al*. Antihyperalgesic and antidepressive actions of (R)-(+)-limonene, -phellandrene, and essential oil form *Schinus terebinthifolius* fruits in a neuropathic pain model. *Nutritional Neuroscience*, 18: 217-224, 2015.

PIRES, O. C. *et al*. Análise preliminar da toxidade aguda e dose letal mediana (DL50) comparativa entre os frutos de pimenta-do-reino do Brasil (*Schinus terebinthifolius* Raddi) e pimenta-do-reino (*Piper nigrum* L.). *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 23: 176-82, 2004.

QUEIRES, L. C. *et al*. Polyphenols purified from the Brazilian aroeira plant (*Schinus terebinthifolius*, Raddi) induce apoptotic and autophagic cell death of DU145 cells. *Anticancer Research*, 26: 379-387, 2006.

RIBAS, M. O. *et al*. Efeito da *Schinus terebinthifolius* Raddi sobre o processo de reparo tecidual das lesões ulceradas induzidas na mucosa bucal do rato. *Revista Odonto Ciência*, 21: 245-252, 2006.

RICHTER, R.; VON REUSS, S. H. & KÖNIG, W. A. Spirocyclopropane-type sesquiterpene hydrocarbons from *Schinus terebinthifolius* Raddi. *Phytochemistry*, 71: 1.371-1.374, 2010.

RODRIGUES, R. F. *et al*. Estudo comparativo dos frutos de *pink pepper* (*Schinus terebinthifolius* Raddi) e *black pepper* (*Piper nigrum* L.). *Lecta*, 16: 9-30, 1998.

ROSAS, E. C. *et al*. Anti-inflammatory effect of *Schinus terebinthifolius* Raddi hydroalcoholic extract on neutrophil migration in zymosan-induced arthritis. *Journal Ethnopharmacology*, 175: 490-498, 2015.

RUIZ, A. R. *et al.* Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*. *Journal of Ethnopharmacology*, 52: 123-127, 1996.

SANTANA, J. S.; SARTORELLI, P. & LAGO, H. G. Isolamento e avaliação do potencial citotóxico de derivados fenólicos de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). *Química Nova*, 35: 2.245-2.248, 2012.

SANTANA, J. S. *et al*. Essential oils from *Schinus terebinthifolius* leaves: chemical composition and *in vitro* cytotoxicity evaluation. *Pharmaceutical Biology*, 50: 1.248-1.253, 2012.

SANTOS, A. C. A. *et al*. Avaliação química mensal de três exemplares de *Schinus terebinthifolius* Raddi. *Revista Brasileira de Biociências*, 5: 1.011-1.013, 2007.

SANTOS, A. C. A. *et al*. Efeito fungicida dos óleos essenciais de *Schinus molle* L. e *Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae, do Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20: 154-159, 2010.

SANTOS, E. B. *et al*. Estudo etnobotânico de plantas medicinais para problemas bucais no município de João Pessoa, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19: 321-324, 2009.

SANTOS, M. R. A. *et al*. Atividade inseticida do óleo essencial de *Schinus terebinthifolius* Raddi sobre *Acanthoscelides obtectus* Say e *Zabrotes subfasciatus* Boheman. *Revista Fitos*, 13: 77-84, 2007.

SANTOS, O. J. *et al*. Avaliação do extrato de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de gastrorrafias em ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21, supl. 2: 39-45, 2006.

SANTOS, O. J. *et al*. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) in the healing process of gastrorraphy in rats. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 25: 140-146, 2012.

SANTOS, O. J. *et al*. Efeitos de *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira) e *Carapa guianensis* Aublet (andiroba) na cicatrização de gastrorrafias. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 26: 84-91, 2013.

SANTOS, R. B. *et al*. Caracterização fitoquímica do óleo essencial dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi. *In*: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 31, 26-29 maio 2008a, Águas de Lindoia.

SANTOS, R. B. *et al*. Atividade antibacteriana e acaricida do óleo essencial dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi. *In*: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 31, 26-29 maio 2008b, Águas de Lindoia.

SANTOS, R. B. *et al*. Atividade larvicida, inseticida e repelente do óleo essencial dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi. *In*: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 31, 26-29 maio 2008c, Águas de Lindoia.

SANTOS, S. B. *et al*. Comparação da eficácia da aroeira oral (*Schinus terebinthifolius* Raddi) com omeprazol em pacientes com gastrite e sintomas dispépticos: estudo randomizado e duplo-cego. *Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*, 29: 118-125, 2010.

SARTORELLI, P. *et al*. *In vitro* trypanocidal evaluation of pinane derivatives from essential oils of ripe fruits from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). *Química Nova*, 35: 743-747, 2012.

SCHMOURLO, G. *et al*. Screening of antifungal agents using ethanol precipitation and bioautography of medicinal and food plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 96: 563-568, 2005.

SILVA, A. G. *et al*. The essential oil of Brazilian pepper, *Schinus terebinthifolia* Raddi in larval control of *Stegomyia aegypti* (Linnaeus, 1762). *Parasites & Vectors*, 3(79): 1-7, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-79>. Acesso em: 4 jul. 2022.

SILVA, L. B. L. *et al*. Avaliação clínica preliminar de diferentes formulações de uso vaginal à base de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi). *Revista Brasileira de Medicina*, 6: 381-384, 2003.

SILVESTRE, R. G.; NEVES, I. A. & CÂMARA, C. A. G. Acaricide activity of leaf essential oil from *Schinus terebinthifolius* Raddi on the two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*). *In*: BRAZILIAN CONFERENCE ON NATURAL PRODUCTS, 1, 2007, São Pedro.

SKOPP, G. & SCHWENKER, G. Biflavonoids from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacaridaceae). *Zeitschrift für Naturforschung B*, 41: 1.479-1.482, 1986.

SOARES, D. G. S. *et al.* Atividade antibacteriana *in vitro* da tintura de aroeira (*Schinus terebinthifolius*) na descontaminação de escovas dentais contaminadas pelo *S. mutans*. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 7: 253-257, 2007.

STAHL, E.; KELLER, K. & BLINN, C. Cardanol a cutaneous irritant of *Schinus terebinthifolius* Raddi. *Planta Medica*, 48: 5-9, 1983.

TORRES, K. A. M. *et al.* Activity of the aqueous extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi on strains of the *Candida* genus. *Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia*, 38: 593-599, 2016.

VARELA-BARCA, F. N. T.; AGNEZ-LIMA, L. F. & MEDEIROS, S. R. B. Base excision repair pathway is involved in the repair of lesions generated by flavonoid-enriched fractions of pepper tree (*Schinus terebinthifolius* Raddi) stem bark. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 48: 672-681, 2007.

VASCONCELOS, E. A. F. *et al*. Influência da temperatura de secagem e da concentração de Aerosil 200 nas características dos extratos secos por aspersão da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 15: 243-249, 2005.

VIEIRA, D. R. P. *et al*. Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*, 155: 1.441-1.449, 2014.

Varronia curassavica Jacq. - **Erva-baleeira**
Sin.: ***Varronia (Cordia) verbenacea* DC**
Boraginaceae

Varronia curassavica Jacq.

Palavras-chave: *Varronia curassavica*; *Varronia (Cordia) verbenacea*; *Varronia verbenacea*; erva-baleeira; *Cordia*; anti-inflamatório.
Keywords: *Varronia curassavica*; *Varronia (Cordia) verbenacea*; *Varronia verbenacea*; anti-inflammatory.

Parte utilizada

Folha, haste e raiz.
O óleo essencial das folhas é o preferido para produção industrial, como há três partes da planta em uso medicinal tradicional (folhas, hastes e raízes). Qualquer delas pode ser transformada em droga vegetal. Assim, não há uma definição única da droga vegetal.
Souza e colaboradores (2009), trabalhando com material de Montes Claros (MG), mostraram que o melhor horário para coleta das folhas para extrair o óleo essencial da planta é das 9h às 12h e por volta das 18h, pois nesses horários obteve-se maior produção de óleo.

Sinonímia

A espécie *Varronia curassavica*, considerada em algumas classificações como sinonímia de *Varronia (Cordia) verbenacea*, possui algumas diferenças morfológicas que suscitam controvérsias (Alonso, 2016; Carvalho, 2010; Lorenzi & Matos, 2008). *Varronia verbenacea* (DC.) Borhidi, *Cordia salicina* DC, *Cordia curassavica* Jacq. (ver a seguir), *Cordia cylindristachya* (Ruiz, Pav.) Roem. Schult. *Lithocardium fresenii* Kuntze, *Lithocardium salicinum* Kuntze, *Lithocardium verbenaceum* Kuntze (Lorenzi & Matos, 2008). Nesta monografia, os sinônimos são usados de preferência conforme os autores originais.

Nomes comuns

Baleeira, erva-baleeira, camarinha, catinga-de-barão, córdia, erva-baleeira, baleeira--cambará, erva-preta, maria-milagrosa, maria-preta, salicínia, catinga-preta, maria--rezadeira, camaroneira-do-brejo (Lorenzi & Matos, 2008), *black sage* (inglês), *orégano cimarrón* (espanhol) (Alonso, 2016).

Variedades e espécies correlatas

Espécies citadas incluem *Cordia superba* Cham. *Cordia rufescens* A.DC, *Cordia sellowiana* Cham e *Cordia myxa* L. (Barroso & Oliveira, 2009; Costa *et al*., 2008). *Cordia monosperma* Jacq. tem sido utilizada em substituição a *V. verbenacea*, em doenças da bexiga e como anti-inflamatório (Souza *et al*., 2004).

História da utilização tradicional

Os indígenas utilizavam o extrato bruto das partes aéreas da *Varronia (Cordia)*

verbenacea em processo anti-inflamatório por aplicação tópica. Em 1819, erva-baleeira foi identificada como *Cordia curassavica*. O gênero *Cordia* é mencionado por Pio Corrêa (1952) por abranger várias espécies com usos medicinais. Existem várias publicações científicas na área de ensaios farmacológicos e toxicológicos para *Varronia (Cordia) verbenacea*, subsequentemente reclassificada como *Varronia verbenacea* DC. (Basile *et al*., 1989; Rapisarda, Iauk & Ragusa, 1997; Sertié *et al*., 1988, 1990, 1991).
O desenvolvimento industrial de um anti-inflamatório de uso tópico (Acheflan®) a partir dessa planta, pelo Laboratório Ache, causou um impacto importante no cenário da indústria farmacêutica brasileira (Queiroz, Faro & Melo, 2009).

Distribuição geográfica
O gênero *Varronia (Cordia)* é distribuído nas regiões tropical e subtropical do mundo, ocorrendo na Austrália, na Nova Caledônia, na América Central, na Guiana e no Brasil (Rapisarda, Iauk & Ragusa, 1997).
A espécie *Varronia (Cordia) verbenacea* é nativa do Brasil, encontrando-se preferencialmente na faixa de 500 a 1000m do litoral, sempre acompanhando as áreas abertas da orla do Atlântico, onde é considerada planta daninha (Lorenzi & Matos, 2008).

Cultivo e propagação
Os estudos da micropropagação de *Varronia (Cordia) verbenacea* foram conduzidos por Lameira e colaboradores (1997). É propagada usualmente por sementes; os autores opinam que o teor do princípio ativo possa sofrer alterações em razão da variação genética e possivelmente de outros fatores. A produção de culturas de células das folhas para acompanhar o teor de flavonoides nelas é registrada por Lameira e colaboradores (2009).

Descrição botânica

Características macroscópicas
Arbusto muito ramificado, ereto e aromático, com hastes cobertas por casca fibrosa e com altura de 1,5-2,5m. Folhas simples, alternas, coriáceas, aromáticas, de 5-9cm de comprimento. As flores são pequenas, brancas e dispostas em inflorescências racemosas de 10-15cm de comprimento (Lorenzi & Matos, 2008). Os frutos, quando maduros, apresentam a coloração vermelha.

Características microscópicas
Ventrella e Marinho (2008) desenvolveram um estudo morfológico e histoquímico dos tricomas glandulares das folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea*, reconhecendo

duas classes, globular e reniforme. Os tricomas globulares caracterizam-se pela secreção de um óleo essencial rico em terpenoides, enquanto nos reniformes são encontrados, principalmente, compostos fenólicos, como os flavonoides.

Constituintes químicos principais

Nas análises fitoquímicas foram identificados monoterpenos, sesquiterpenos, triterpenos, flavonoides e ácidos graxos.

Terpenos

Uma análise das folhas frescas de *V. curassavica* mostrou a presença de 0,23% (v/w) de óleo essencial, apresentando como maiores constituintes α-pineno (29,7%), *trans*-cariofileno (25%), *alo*-aromadendreno (10%) e α-humuleno (4,6%). Também foram observados β-felandreno, acetato de citronelol, β-elemeno, β-gurjuneno, biciclogermacreno, δ-cadineno, espatulenol e epoxicariofileno (Carvalho Jr. *et al*., 2004). Em outro trabalho, Santos e colaboradores (2006) encontraram no óleo essencial das folhas monoterpenos (47,3%) e sesquiterpenos (43,9%), entre os quais ccccc-pineno (20,5%), β-pineno (13,1%), (-)-*trans*-cariofileno (12,4%) e biciclogermacreno (13,8%) como compostos predominantes. Sciarrone e colaboradores (2017), além de α-pineno (25,32%), acharam α-santaleno (17,90%) e menores teores de (E)- α-santalal e (E)-α-bergamotenal em *Varronia* (*Cordia*) *verbenacea* cultivada em Minas Gerais.
O α-humuleno é considerado o constituinte mais importante do óleo da *Varronia (Cordia) verbenacea* e foi designado como principal marcador químico dele (Gomes *et al*., 2019). Vaz e colaboradores (2006) avaliaram o teor mínimo em 2,3% de α-humuleno encontrado em *Varronia* (*Cordia*) *verbenacea*, planta fresca, em quatro municípios paulistas.
Além do *trans*-cariofileno, foram identificados triterpenos do grupo damarano, como a cordialina A e B (Velde *et al*., 1982).
Trans-cariofileno como um dos principais constituintes, com aplicações em permeação e liberação de formulações dermatológicas, é um segundo marcador (Gomes *et al*., 2019).

Flavonoides

A flavona artemetina foi identificada por Sertié e colaboradores (1990) e por Bayeux e colaboradores (2002) em *Varronia (Cordia) verbenacea*. Outros flavonoides isolados por Lameira e colaboradores (2009) foram descritos como sendo as isoflavonas 7,4'-dihidroxi-5'-carboximetoxi- e 7,4'-dihidroxi-5'-metil-isoflavona.

Fenilpropanoides
O ácido rosmarínico foi encontrado no extrato hidroalcoólico das folhas da espécie por Hage-Melim (2009). O ácido cafeico se encontra nas sementes (Seigler *et al*., 1970).

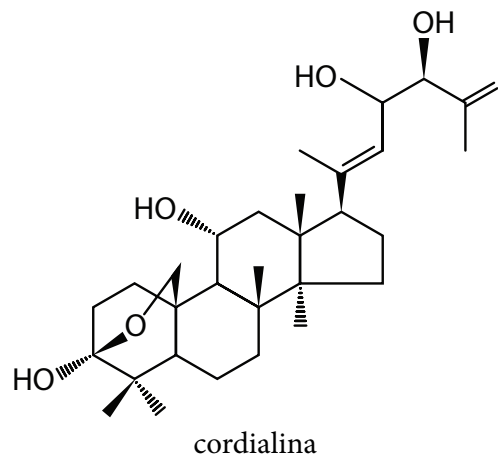
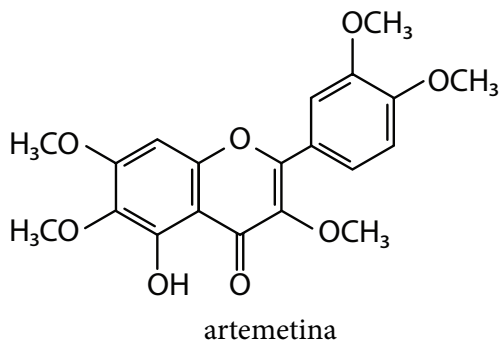
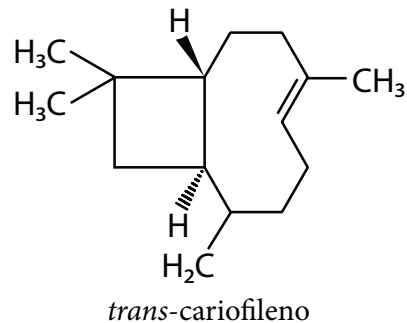
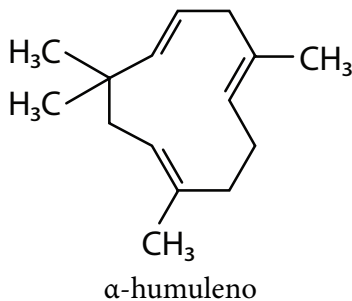
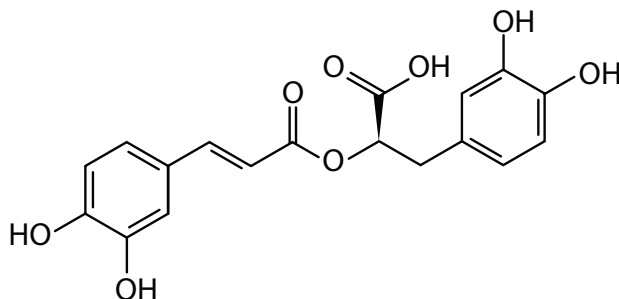
Ácidos e ésteres
Ácidos graxos, 43% de C-20, relativamente incomuns neste teor, são encontrados no óleo das sementes (Miller *et al*., 1968; Seigler *et al*., 1970). Esse óleo contém o ácido gama-linolênico, com valores de 0,63% a 2,54% (Arrebola *et al*., 2004).
Notável também nesse óleo é a presença de um lipídeo cianogênico, que é um diéster graxo de hidroximetilacroleína-cianidrina, em que as duas hidroxilas são esterificadas com ácidos graxos predominantemente C-20 (Seigler *et al*., 1970).

Estruturas químicas

α-humuleno

trans-cariofileno

artemetina

cordialina

ácido rosmarínico

Usos medicinais

Usos tradicionais

A *Varronia curassavica* ou *Varronia (Cordia) verbenacea* é administrada internamente na forma de chá para artrite, reumatismo e problemas de coluna (Silva Jr., Vizzoto & Giorgi, 1995). Lorenzi e Matos (2008) descrevem seu emprego em doenças osteoarticulares (artrite, gota, dores musculares e da coluna).
Diversos autores citam o uso tradicional da planta em prostatite, nevralgia e contusões, como tônico e cicatrizante, inclusive em ferimentos provocados por peixes. Talvez seja este último a origem do nome comum. Akisue e colaboradores (1983) mencionam o chá das folhas como hemostático e no tratamento de tumores.
Lorenzi e Matos (2008) descrevem a utilização tradicional das folhas como anti-inflamatório, analgésico e antiulcerogênico, usos estes apoiados por ensaios clínicos feitos com o creme a partir do óleo essencial (ver a seguir).

Usos reconhecidos em farmacopeias e documentos oficiais

O Formulário Nacional Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2011) descreve o uso tópico das folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea* como anti-inflamatório em forma de infuso, como compressa ou em forma de pomada.

Usos apoiados em dados clínicos

A utilização tradicional das folhas como anti-inflamatório, analgésico e antiulcerogênico (Lorenzi & Matos, 2008) é apoiada pelos ensaios clínicos feitos com o creme a partir do óleo essencial (ver a seguir).

Farmacologia

Atividade anti-inflamatória

Duas maneiras de administração são descritas: tópica e oral.
No modelo do edema de pata em ratos induzido por carragenina, foi administrado via oral o extrato hidroalcoólico a 70% das folhas frescas de *Varronia (Cordia) verbenacea* nas dosagens de 0,59 a 2,98mg/kg, o qual inibiu significantemente o edema. Em ensaios sobre o granuloma induzido, chamuscos de algodão foram utilizados para aplicar dosagens diárias de 1,24mg/kg do extrato liofilizado do primeiro dia de implantação até o sexto dia. O extrato reduziu a formação de granulomas nos animais tratados. Na mesma dose, foi evidenciada a redução substancial da permeabilidade vascular de histamina em comparação com controles (Sertié *et al.*, 1988).
O extrato etanólico das folhas de *C. verbenacea* inibe a secreção de histamina de mastócitos, tanto *in vitro* como em animais tratados com o extrato, o que fornece base não apenas para o efeito anti-inflamatório como também para o efeito antialérgico, que é outra aplicação potencial desse extrato como fitoterápico (Oliveira *et al.*, 2011).
Sertié e colaboradores (1990) supunham que o efeito anti-inflamatório era devido principalmente ao flavonoide artemetina e conduziram extensas investigações com esta flavona em administração oral (Sertié *et al.*, 1991). Tais investigações acabaram indicando que essa flavona é apenas um componente do extrato responsável pela ação anti-inflamatória. Bayeux e colaboradores (2002) também demonstraram que o enriquecimento do teor de artemetina no extrato diminuía a atividade anti-inflamatória. Ticli e colaboradores (2005) então demonstraram a ação anti-inflamatória do fenilpropanoide, ácido rosmarínico e, mais tarde, a importância do óleo essencial e especialmente dos seus componentes sesquiterpênicos, *trans*-cariofileno e alfa-humuleno. Os trabalhos subsequentes concentraram atenção nestes sesquiterpenos (Fernandes *et al.*, 2007; Medeiros *et al.*, 2007; Passos *et al.*, 2007).
Um grupo de pesquisadores de Santa Catarina mostrou que o tratamento com o óleo essencial (300-600mg/kg, via oral, em ratos e camundongos) reduziu o edema de pata e outros efeitos associados com a inflamação induzida por carragenina; em camundongos, inibiu a atividade da mieloperoxidase, da bradicinina e da substância P, um neuropeptídio associado com estresse psicológico. Ele também inibia os efeitos inflamatórios de histamina, do fator de ativação plaquetário (PAF), do edema causado pelo veneno de *Apis melifera* e de pleurisia induzida por ovalbumina. O fator de necrose tumoral (TNF-α) era reduzido significantemente sem afetar a formação da interleucina (IL-1b). O efeito anti-inflamatório do óleo essencial, no entanto, não tinha relação com a síntese de PGE2, induzida por carragenina, nem, *in vitro*, com a atividade das

ciclooxigenases COX-1 e COX-2; assim, se distingue da ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (Passos *et al*., 2007). Os estudos com os componentes do óleo essencial demonstraram que a ação anti-inflamatória se devia aos dois sesquiterpenos: α-humuleno e *trans*-cariofileno – o primeiro, à dose de 50mg/kg via oral, reduzia IL1**a** e TNF**a**; o segundo, na mesma dose, somente TNF**a**. Em conjunto, se comparavam à dexametasona (0,5mg/kg subcutânea) usada como controle (Fernandes *et al*., 2007).
Estendendo os estudos desses dois sesquiterpenos na inflamação induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em pata de rato, foram observadas a redução da migração de neutrófilos e a ativação de NF-κB. Entretanto, somente α-humuleno reduzia efetivamente o edema na pata e os fatores IL1b e TNFa, como dito, reduzindo também o aumento da expressão de receptores B1 induzidos por LPS. Nenhum dos dois interferiam na ativação das quinases das classes proteína mitógeno ativada (MAP), extracelular ativada (ERK), p38, e Jun N-terminal – JNK (Medeiros *et al*., 2007).
Estendendo ainda esses estudos dos sesquiterpenos à atividade anti-inflamatória em alergias respiratórias, induzida em camundongos BALB-C por ovalbumina (em dia 01), foi demonstrado que α-humuleno, mas não *trans*-cariofileno, na dosagem de 50mg/kg, via oral, em dias 18 a 22, exerceu um efeito anti-inflamatório marcado nas vias respiratórias, reduzindo o recrutamento de eosinófilos no fluido broncoalveolar. Também alfa-humuleno, ao nível de 1 micro mol. L-1, *in vitro*, inibiu a produção de IL-5 em células dos linfonodos mediastinos (Rogerio *et al*., 2009).
A eficácia da administração tópica foi demonstrada por Sertié e colaboradores (2005), que verificaram que o efeito do extrato 20% etanólico a 0,09mg/orelha sobre edema induzido por óleo de cróton (*Croton tiglium*) em orelha de camundongos superou aquele do controle naproxeno, um inibidor de ciclo-oxigenase. Em um modelo de periodontite em ratos, a aplicação tópica do óleo obtido por hidrodestilação de folhas frescas de *Varronia (Cordia) verbenacea* apresentou eficácia na reabsorção óssea alveolar. Na opinião dos autores, isso deveu-se em parte à inibição dos patógenos periodontais como *Porphyromonas gingivalis* e, em parte, ao estímulo do sistema anti-inflamatório pela redução de IL1α e aumento de IL10 (Pimentel *et al*., 2012).
Outras observações da inibição de edema de pata com o extrato hidroalcoólico tópico em ratos confirmaram esses resultados.

Atividade antiulcerogênica
Sertié e colaboradores (1991) mostraram que o extrato etanólico 70% das folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea*, liofilizado, administrado ao nível de 1,24mg/kg, via oral, em ratos, possuía um importante efeito de proteção à mucosa gástrica, reduzindo em 34% o número de lesões gástricas produzidas por estresse. Roldão e colaboradores

(2008) mostraram que o extrato preparado com folhas secas e livre de gorduras, um processamento que deve minimizar os sesquiterpenos alfa-humuleno e *trans*-cariofileno, à dose oral de 125mg/kg, resultava em 78% na redução de lesões induzidas por etanol e etanol-ácido clorídrico no estômago de camundongos (efeitos tóxicos só foram observados a 4000mg/kg). Os autores atribuem o efeito como possivelmente associado à ação antioxidante do extrato.

Atividade antioxidante
A atividade antioxidante medida pelo ensaio em 2,2-difenil-picrilhidrazila (DPPH), pelo extrato das folhas com acetato de etila, foi relacionada às altas concentrações de substâncias fenólicas como flavonoides com múltiplas hidroxilas livres (Santi *et al.*, 2014).

Atividade analgésica
Sertié e colaboradores (2005), em um ensaio para medir a atividade analgésica do extrato etanólico a 70% das folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea*, liofilizado, trataram ratos nas dosagens de 1,24 ou 2,48mg/kg, via oral. Um discreto efeito analgésico foi observado com a dose de 2,48mg/kg. Já Roldão e colaboradores (2008) não acharam efeitos analgésicos significantes em ensaios com camundongos.

Atividade antiofídica
Seguindo um uso tradicional de *Varronia (Cordia) verbenacea* contra veneno de cobra, foi examinado o efeito do extrato hidroalcoólico das folhas contra o veneno de jararacuçu (*Bothrops jararacussu*). O extrato inibiu a ação hemorrágica do veneno bruto. O ácido rosmarínico, isolado do extrato metanólico das folhas, também inibiu a hemorragia, assim como a citotoxicidade e a miotoxicidade de um componente fosfolipásico do veneno (BthTX-I) e, em menor grau, de outro componente, a fosfolipase (BthTX-II), mas não teve ação sobre o efeito edematogênico dessas fosfolipases. As simulações da interação de ácido rosmarínico com as fosfolipases mostraram o encaixe da molécula do ácido nessas enzimas (Hage-Melim, 2009; Ticli *et al.*, 2005).

Atividade antimicrobiana e antibacteriana
Carvalho Jr. e colaboradores (2004) avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo essencial de partes aéreas e folhas da *Varronia (Cordia) verbenacea* diante de bactérias *Gram*-positivas e *Gram*-negativas, pelo método de difusão em ágar. Os resultados mostraram atividades positivas contra bactérias *Gram*-positivas (duas espécies de *Staphylococcus*, uma delas *S. aureus* – ATCC 5051; duas de *Bacillus*) e contra fungos

(oito espécies de *Candida*, uma delas *C. albicans*, e uma de *Cryptococcus*), mas contra apenas um gênero de *Gram*-negativas (*Protium mirabilis* e *P. vulgaris*), enquanto os demais *Gram*-negativos (duas espécies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e duas espécies *de Salmonella*) foram resistentes. Resultados semelhantes foram obtidos por Rodrigues e colaboradores (2012) empregando o óleo essencial das folhas analiticamente definido. Ainda acharam atividade contra a *Gram*-negativa *Escherichia coli* 27 multirresistente. As concentrações inibitórias (MIC) do óleo essencial variavam de 64 microg/ml, incluindo nesse nível *E. coli*, a 1024 microg/ml (*Pseudomonas aeruginosa*). Quando o óleo essencial foi associado aos antibióticos aminoglicosídeos, como amikacina, neomicina e gentamicina, havia um efeito sinérgico sugerindo o seu uso como coadjuvante em terapia antibiótica contra patógenos bacterianos do trato respiratório. Esse efeito sinérgico também foi observado com o extrato metanólico de *Varronia (Cordia) verbenacea* e de uma sua fração, contendo flavonoides e outras substâncias fenólicas. Não tendo atividade inibitória própria clinicamente significante contra os microrganismos, ele potenciava a atividade de antibióticos aminoglicosídeos (Matias *et al*., 2013, 2016).

Atividade esquistossomicida
A atividade de uma fração etanólica de *Varronia (Cordia) verbenacea* (parte não especificada da planta) contra *Schistosoma mansoni* foi avaliada em ensaios, *in vitro* (vermes acasalados em meio de cultura) e *in vivo*, em camundongos. Os resultados indicam atividade sobre os vermes adultos *in vitro* e possivelmente alguma ação *in vivo* (Frezza *et al*., 2010).

Farmacocinética
Uma vez que a atividade anti-inflamatória de *Varronia (Cordia) verbenacea* foi associada principalmente com alfa-humuleno, Chaves e colaboradores (2008) realizaram um estudo quantitativo, avaliando a velocidade de absorção e excreção após administração oral, endovenosa e tópica em camundongos. A absorção do alfa-humuleno é rápida, alcançando a concentração máxima no plasma após 15min, por via oral (150mg/kg), e após 30min quando administrado como óleo essencial total da planta (1g/kg, oral). O acúmulo nos órgãos como o fígado foi observado, e demonstrou-se que ultrapassa a barreira sangue-cérebro. A aplicação tópica de fórmulas como o creme (0,5% de óleo essencial) ou o *spray* também resultou em rápida absorção. Após 2h, a redução da concentração de alfa-humuleno é significante, sendo em grande parte oxidado a vários epóxidos. A biodisponibilidade por via oral é de 18%.

Toxicologia

Ensaios in vivo

No curso dos vários trabalhos sobre a farmacologia de *Varronia (Cordia) verbenacea* em animais de laboratório, não foram observados níveis significantes de toxicidade aguda nos extratos ou nas substâncias isoladas, nem por via oral nem por via tópica (Basile *et al.*,1989; Bayeux *et al.*, 2002; Carvalho Jr. *et al.*, 2004; Oliveira, Abdalla & Sertié, 1998; Passos *et al.*, 2007; Roldão *et al.*, 2008; Sertié *et al.*, 1988, 1990, 1991, 2005). Sertié e colaboradores (2005) mostraram que o extrato hidroalcoólico liofilizado das folhas, ao nível de 7,44mg/kg, administrado por via oral a ratos fêmeas ou machos antes do acasalamento ou nas fêmeas durante a gravidez, não afetou o ciclo das fêmeas nem o desenvolvimento normal dos fetos, quanto a estrutura óssea, maturação sexual ou fertilidade deles.

Nos estudos de fase I (Calixto & Vergnanini, 2000-2001 *apud* Brandão *et al.*, 2006), foi comprovado que as concentrações de 0,5% até 2,5% do óleo essencial de folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea*, por aplicação tópica, era segura e não apresentava qualquer reação alérgica ou irritativa nos voluntários sadios que participaram do estudo.

Ensaios clínicos

Os estudos clínicos de fase II e fase III (Refsio *et al.*, 2005) demonstraram ação anti-inflamatória e excelente tolerabilidade da *Varronia (Cordia) verbenacea* na forma de creme, contendo 0,5% de óleo essencial padronizado em 2,3-2,9% de alfa-humuleno, conforme citação na Enciclopédia Médica (Refsio *et al.*, 2005).

Nos estudos de fase II avaliando o uso da *Varronia (Cordia) verbenacea*, de aplicação tópica no tratamento da dor miofascial e da tendinite crônica, realizado com 81 pacientes, observou-se que mais de 60% dos casos tratados com *Varronia (Cordia) verbenacea* apresentaram eficácia considerada ótima ou muito boa, enquanto o mesmo foi observado em apenas 40% dos casos tratados com diclofenaco dietilamônio (emulgel). Já nos estudos de fase III, com 268 pacientes, os resultados indicaram que o creme de *Varronia (Cordia) verbenacea* foi eficaz no tratamento de tendinite e dor miofascial, quando aplicado no local da lesão a cada oito horas. A avaliação comparativa do creme de *Varronia (Cordia) verbenacea* (0,5%) com diclofenaco dietilamônio (1%), na forma de emulgel, demonstrou que *Varronia* apresentava eficácia semelhante à do diclofenaco no tratamento das afecções musculoesqueléticas em que foram presentes processos inflamatórios, sem a incidência significativa de efeitos adversos (Refsio *et al.*, 2005).

Foi realizado um estudo clínico fase III, aleatório, duplo-cego e comparativo, com os mesmos produtos nas mesmas condições: aplicação tópica de 8/8 horas, durante dez

dias, em pacientes portadores de contusões e lesões traumáticas. Os pacientes foram divididos em dois grupos com 55 e 59 pacientes, recebendo respectivamente o creme de *Varronia* e diclofenaco-dietilamônio (emulgel). A eficácia do tratamento com o creme de *Varronia (Cordia) verbenacea* (0,5%) em traumas foi demonstrada, pois 72,7% dos pacientes apresentaram uma melhora acentuada após os dez dias de tratamento e 18,2% tiveram melhora moderada; apenas 7,3% tiveram melhora discreta, e em apenas 1,8% dos casos o medicamento foi ineficaz, pois o quadro permaneceu inalterado. O tratamento com o diclofenaco dietilamônio (emulgel 1%) também demonstrou a sua eficácia, porém, em menor proporção quando comparado a *Varronia (Cordia) verbenacea* (0,5%), sendo que em 62,7% dos casos a melhora foi acentuada, em 18,6% a melhora foi moderada, em 10,2% o quadro clínico apresentou uma discreta melhora e em 8,5% o quadro permaneceu inalterado. O estudo detectou apenas um caso de evento adverso (prurido no local de aplicação), possivelmente relacionado ao medicamento.
Ambos os tratamentos apresentaram excelente segurança, não havendo diferença estatística significante de tolerabilidade entre os dois medicamentos (Brandão *et al.*, 2006).

Efeitos adversos

Em geral não foram encontrados relatos de efeitos adversos, com exceção do caso isolado aqui citado (Sertié *et al.*, 1988, 1990, 1991, 2005).

Precauções

Gerais

O tratamento deve ser suspenso em caso de alergia (Anvisa, 2011).

Carcinogênese e mutagênese

Não foram encontrados relatos de efeitos carcinogênicos ou mutagênicos. O ácido rosmarínico presente nos extratos de *Varronia (Cordia) verbenacea* é um inibidor de fosfolipase (PLA2), considerado como um potencial indutor de câncer (Yarla *et al.*, 2015).

Efeitos sobre a fertilidade

Conforme descrito, o extrato etanólico a 70%, administrado por 45 dias consecutivos, via oral, em dosagem de até 7,44mg/kg, não apresentou qualquer sinal de toxicidade para o feto (Sertié *et al.*, 2005).

Formas de dosagem e posologia

Em aplicações para o alívio de reumatismo, artrite reumatoide, gota, dores musculares

e da coluna, prostatite, nevralgia e contusões, as seguintes formas de apresentação são recomendadas:

Infusão: o Formulário (Anvisa, 2011) recomenda preparar a infusão com 3g de folhas secas em 150ml de água fervente. Panizza (1998) indica a utilização das folhas frescas ou secas à sombra e recomenda uma xícara de chá, uma a três vezes ao dia.

Tintura: para aplicação tópica, Panizza (1998) recomenda três colheres de folhas em uma xícara de álcool, em maceração durante cinco dias. Depois de coada, a tintura é aplicada de quatro em quatro horas no local afetado. O uso interno da tintura é indicado para adultos na dose de 10ml, três vezes ao dia, diluída em 1/2 copo d'água. Para crianças, 5ml, três vezes ao dia, diluído em 1/2 copo d'água (Panizza, 1998; Rio de Janeiro, 2002).
Também pode ser usada na forma de compressa, empregando folhas previamente aquecidas por exposição a vapor d'água em pano e aplicada durante a noite (Panizza, 1998).

O Formulário (Anvisa, 2011) descreve uma pomada feita com 10ml da tintura, com álcool a 70% e uma base de lanolina e vaselina. Pelos dados clínicos citados, essa pomada precisaria ter um teor de alfa-humuleno entre 2,3% e 2,9%.

Regulamentações

Essa espécie está na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Renisus), na resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010, e no Formulário Nacional da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Formulário de Fitoterápicos, Farmacopeia Brasileira*. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2011.

AKISUE, M. K. *et al*. Caracterização farmacognóstica da droga e da tintura de *Varronia (Cordia) verbenacea* Al. DC Boraginaceae. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, 5: 69-82, 1983.

ALONSO, J. R. *Erva baleeira,* em *Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos*. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

ARREBOLA, M. R. B. *et al*. Estudo dos componentes lipídicos das sementes de três espécies do gênero *Cordia* (Boraginaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 14(1): 57-65, 2004.

BARROSO, I. C. E. & OLIVEIRA, F. Caracterização farmacognóstica dos frutos de *Cordia sellowiana* Cham. e de *Cordia myxa* L. (Boraginaceae Jussieu). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19(2A): 458-470, 2009.

BASILE, A. C. *et al*. Topical anti-inflammatory activity and toxicity of *Varronia (Cordia) verbenacea*. *Fitoterapia*, 60: 260-263, 1989.

BAYEUX, M. C. *et al*. Evaluation of the antiedematogenic activity of artemetin isolated from *Cordia curassavica* DC. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35: 1.229-1.232, 2002.

BRANDÃO, D. C. *et al*. Estudo fase III, duplo-cego, aleatório, comparativo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da *Varronia (Cordia) verbenacea* e do diclofenaco dietilamônio, em pacientes portadores de contusões, entorses, traumas e lesões musculares, com início inferior a 24h. *Revista Brasileira de Medicina*, 63(8): 408-415, 2006.

CARVALHO JR., P. M. *et al*. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Varronia (Cordia) verbenacea* DC. *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 297-301, 2004.

CARVALHO, S. S. *Análise fotoacústica da cinética de penetração do fármaco Cordia verbenácea DC. (Acheflan) na pele humana (massagem versus fonoforese),* 2010. Dissertação de Mestrado, São José dos Campos: Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade Vale do Paraíba.

CHAVES, J. S. *et al*. Pharmacokinetics and Tissue Distribution of the sesquiterpene α-humulene in mice. *Planta Medica*, 74: 1.678-1.683, 2008.

COSTA, J. F. O. *et al*. Immunomodulatory activity of extracts from *Cordia superba* Cham. and *Cordia rufescens* A. DC. (Boraginaceae), plant species native from Brazilian semi-arid. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(1): 11-15, 2008.

FERNANDES, E. S. *et al*. Anti-inflammatory effects of compounds α-humulene and (-) -*trans*-caryophyllene isolated from the essential oil of *Varronia (Cordia) verbenacea*. *European Journal of Pharmacology*, 569: 228-236, 2007.

FREZZA, T. F. *et al*. Ação da fração etanólica de *Cordia verbenácea* na sobrevida de *Schistosoma mansoni*. *Revista Saúde*, 4(esp.1): 124, 2010.

GOMES, M. V. S. *et al*. Development and validation of a quantification method for α-humulene and trans-caryophyllene in *Varronia (Cordia) verbenacea* by high performance liquid chromatography. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29: 182-190, 2019.

HAGE-MELIM, L. I. S. *Estudo das Interações entre Fosfolipases A2 e o Inibidor Vegetal Ácido Rosmarínico de Cordia verbenacea (Boraginaceae) por cocristalização e Modelagem Molecular*, 2009. Tese de Doutorado Ribeirão Preto, São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

LAMEIRA, O. A. *et al*. Efeito de compostos fenólicos, carvão ativado e do meio físico no desenvolvimento de segmento nodal de *Cordia verbenácea* L. *Ciência Rural*, 27(2): 189-192, 1997.

LAMEIRA, O. A. *et al*. Estabelecimento de cultura de células em suspensão e identificação de flavonoides em *Cordia verbenácea* DC. *Revista Brasileira Plantas Medicinais*, 11(1): 7-11, 2009.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil*. 2. ed. Nova Odessa: Plantarum, 2008.

MATIAS, E. F. F. *et al.* Biological activities and chemical characterization of *Varronia (Cordia) verbenacea* DC: as tool to validate the ethnobiological usage. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 2013.

MATIAS, E. F. F. *et al*. Potentiation of antibiotic activity of aminoglycosides by natural products from *Varronia (Cordia) verbenacea* DC. *Microbial Pathogenesis*, 95: 111-116, 2016.

MEDEIROS, R. *et al*. Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Varronia (Cordia) verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. *British Journal of Pharmacology*, 151(5): 618-627, 2007.

MILLER, R. W. *et al*. Search for new seed oils. XV. Oils of Boraginaceae. *Lipids*, 3(1): 43-45, 1968.

OLIVEIRA, A. A. M.; ABDALLA, D. S. P. & SERTIÉ, J. A. A. Hematological evaluation of the ethanol extract of *Varronia (Cordia) verbenacea* leaves. *Fitoterapia*, 65: 387-390, 1998.

OLIVEIRA, D. M. C. *et al*. *Varronia (Cordia) verbenacea* and secretion of mast cells in different animal species. *Journal Ethnopharmacology*, 135: 463-468, 2011.

PANIZZA, S. *Plantas que Curam (Cheiro de Mato)*. 3. ed. São Paulo: Ibrasa, 1998.

PASSOS, G. F. *et al*. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Varronia (Cordia) verbenacea*. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(2): 323-333, 2007.

PIMENTEL, S. P. *et al*. Protective effect of topical *Varronia (Cordia) verbenacea* in a rat periodontitis model: immune-inflammatory, antibacterial and morphometric assays. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 12(224), 2012.

PIO CORREA, M. *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e Exóticas Cultivadas*. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura IBDF, 1952.

QUEIROZ, E. F.; FARO, R. R. A. & MELO, C. A. A biodiversidade brasileira como fonte de novas drogas: passado, presente e futuro. *Revista de Fitoterapia*, 9(1): 31-35, 2009.

RAPISARDA, A.; IAUK, L. & RAGUSA, S. Micromorphological study on leaves of some *Cordia* (Boraginaceae) species used in tradicional medicine. *Economic Botany*, 51(4): 385-391, 1997.

REFSIO, C. *et al*. Avaliação clínica da eficácia e segurança do uso de extrato padronizado da *Cordia verbenácea* em pacientes portadores de tendinite e dor miofascial / Clinical assessment of efficacy and safety from *Cordia verbenacea* standartized extract in tendinitis and chronical miofacial pain patients. *Revista Brasileira de Medicina*, 62(1/2): 40-46, 2005.

RIO DE JANEIRO. Secretaria Municipal de Saúde. Programa de Fitoterapia. Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Saúde, 2002.

RODRIGUES, F. F. G. *et al*. Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of essential oil from *Varronia (Cordia) verbenacea* DC leaves. *Pharmacognosy Research*, 4(3): 161-165, 2012.

ROGERIO, A. P. *et al*. Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene α-humuleno in experimental airways allergic inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 158: 1.074-1.087, 2009.

ROLDÃO, E. F. *et al*. Evaluation of the antiulcerogenic and analgesic activities of *Varronia* (*Cordia*) *verbenacea* DC. (Boraginaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 119: 94-98, 2008.

SANTI, M. M. *et al*. Determinação do perfil fitoquímico de extrato com atividade antioxidante da espécie medicinal *Varronia (Cordia) verbenacea* DC por HPLC-DAD. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 16: 256-261, 2014.

SANTOS, R. P. *et al*. Chemical composition and larvicidal activity of the essential oils of *Cordia leucomalloides* and *Cordia curassavica* from the northeast of Brazil. *Journal Brazilian Chemistry Society*, 17(5): 1027-1030, 2006.

SCIARRONE, D. *et al*. Quali-quantitative characterization of the volatile constituents in *Varronia (Cordia) verbenacea* D.C. essential oil exploiting advanced chromatographic approaches and nuclear magnetic resonance analysis. *Journal of Chromatography A*, 1.524: 246-253, 2017.

SEIGLER, D. S. *et al*. Structure and reactions of a cyanogenetic lipid from *Varronia (Cordia) verbenacea* DC. seed oil. *Chemistry and Physics of Lipids*, 4: 147-161, 1970.

SERTIÉ, J. A. A. *et al*. Pharmacological assay of *Varronia (Cordia) verbenacea*; Part 1. Anti-inflammatory activity and toxicity of the crude extract of the leaves. *Planta Medica*, 54: 7-10, 1988.

SERTIÉ, J. A. A. *et al.* Antiinflamatory activity and sub-acute toxicity of artemetin. *Planta Medica*, 56(11): 36-40, 1990.

SERTIÉ, J. A. A. *et al*. Pharmacological assay of *Varronia (Cordia) verbenacea* III: oral and topical anti-inflammatory activity and gastrotoxicity of a crude leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 31: 239-247, 1991.

SERTIÉ, J. A. A. *et al*. Pharmacological assay of *Varronia (Cordia) verbenacea* via oral and topical anti-inflammatory activity, analgesic effect and fetus toxicity of a crude leaf extract. *Phytomedicine*, 12(5): 338-344, 2005.

SILVA JR., A. A.; VIZZOTO, V. J. & GIORGI, E. *Plantas Medicinais, Caracterização e Cultivo*. Boletim Técnico, 68, Florianópolis: Epagri, 1995.

SOUZA, G. C. *et al*. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 90: 135-143, 2004.

SOUZA, M. F. *et al*. Conteúdo de óleo essencial de *Varronia (Cordia) verbenácea* em diferentes horários de coleta. *Revista Brasileira de Agroecologia*, 4(2): 2.672-2.675, 2009.

SURENDRAN, S. *et al*. Myrcene - What are the potential health benefits of this flavouring and aroma agent? *Frontiers in Nutrition*, 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.699666>. Acesso em: jul. 2022.

TICLI, F. K. *et al.* Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Varronia (Cordia) verbenacea* (Boraginaeae): antiserum action potentiation and molecular interaction. *Toxicon*, 46(3): 318-327, 2005.

VAZ, A. P. A. *et al*. Biomassa e composição química de genótipos melhorados de espécies medicinais cultivadas em quatro municípios paulistas. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 41(5): 869-872, 2006.

VEIGA JR., V. F. *et al*. Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne: a comparative study. *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2): 248-254, 2007.

VELDE, V. V. *et al.* Cordialin A and B, two new triterpenes from *Varronia (Cordia) verbenacea* DC J. *Chemistry Society*, *Perkin Transactions 1*, 1: 2.697-2.700, 1982.

VENTRELLA, M. C. & MARINHO, C. R. Morphology and histochemistry of glandular trichomes of *Varronia (Cordia) verbenacea* DC. (Boraginaceae) leaves. *Revista Brasileira Botânica*, 31(3): 457-467, 2008.

YARLA, N. S. *et al.* Phospholipase A2: a potential therapeutic target in inflammation and cancer (*in silico, in vitro, in vivo* and clinical approach). *Journal of Cancer Science TherQuassiaapy*, 7: 249-252, 2015.

Este segundo volume de ***Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas*** apresenta o resultado de um trabalho primoroso, criterioso e de elevado padrão científico internacional realizado pelo professor **Benjamin Gilbert** e sua equipe, o **Lúcio Ferreira Alves** e a pesquisadora **Rita de Fátima Favoreto**.

Esta coleção nos brinda com mais 11 monografias completas de espécies medicinais que ainda não constam nas publicações da *Farmacopeia Brasileira*. Representa, portanto, uma grande contribuição não apenas para o arcabouço regulatório, mas principalmente para o desenvolvimento de novos fitoterápicos no Brasil.

Glauco de Kruse Villas Boas

Coordenador do Centro de Inovação
em Biodiversidade e Saúde
Farmanguinhos, Fiocruz